

日本国特許庁
JAPAN PATENT OFFICE

28.11.03

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

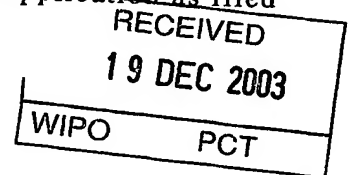
This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日
Date of Application: 2002年11月29日

出願番号
Application Number: 特願2002-349256

[ST. 10/C]: [JP2002-349256]

出願人
Applicant(s): 日本電気株式会社

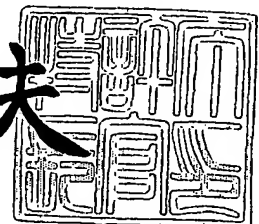


PRIORITY
DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

2003年 7月28日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

今井康夫



Best Available Copy

出証番号 出証特2003-3059672

【書類名】 特許願

【整理番号】 34103739

【提出日】 平成14年11月29日

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 B01D 69/00

【発明者】

【住所又は居所】 東京都港区芝五丁目7番1号 日本電気株式会社内

【氏名】 馬場 雅和

【発明者】

【住所又は居所】 東京都港区芝五丁目7番1号 日本電気株式会社内

【氏名】 佐野 亨

【発明者】

【住所又は居所】 東京都港区芝五丁目7番1号 日本電気株式会社内

【氏名】 飯田 一浩

【発明者】

【住所又は居所】 東京都港区芝五丁目7番1号 日本電気株式会社内

【氏名】 川浦 久雄

【発明者】

【住所又は居所】 東京都港区芝五丁目7番1号 日本電気株式会社内

【氏名】 井口 憲幸

【発明者】

【住所又は居所】 東京都港区芝五丁目7番1号 日本電気株式会社内

【氏名】 服部 渉

【発明者】

【住所又は居所】 東京都港区芝五丁目7番1号 日本電気株式会社内

【氏名】 染谷 浩子

【発明者】

【住所又は居所】 東京都港区芝五丁目7番1号 日本電気株式会社内

【氏名】 麻生川 稔

【特許出願人】

【識別番号】 000004237

【氏名又は名称】 日本電気株式会社

【代理人】

【識別番号】 100110928

【弁理士】

【氏名又は名称】 速水 進治

【電話番号】 03-3461-3687

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 138392

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 図面 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 0110433

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 マイクロチップ、ならびにこれを用いた溶媒置換方法、濃縮方法、および質量分析システム

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 基板上に設けられ、特定成分を含む液体試料が流れる流路と

前記流路に設けられた試料導入部と、を含み、

前記流路は、第一の流路と第二の流路とに分岐して形成され、前記第一の流路の前記試料導入部からの入り口に前記特定成分の通過を阻止するフィルターが設けられ、前記第二の流路の前記試料導入部からの入り口に前記液体試料の進入を阻止するとともに一定以上の外力の付与により前記液体試料を通過させる堰き止め領域が設けられたことを特徴とするマイクロチップ。

【請求項 2】 請求項 1 に記載のマイクロチップにおいて、

前記堰き止め領域は、疎液領域であることを特徴とするマイクロチップ。

【請求項 3】 請求項 1 または 2 に記載のマイクロチップにおいて、

前記第一の流路において、前記フィルターを通過した前記液体試料は毛細管現象により移動することを特徴とするマイクロチップ。

【請求項 4】 請求項 1 乃至 3 いずれかに記載のマイクロチップにおいて、

前記第一の流路において、前記フィルターの下流に設けられ、当該第一の流路への液体の流入を停止する流入停止部をさらに含むことを特徴とするマイクロチップ。

【請求項 5】 請求項 4 に記載のマイクロチップにおいて、

前記流入停止部は、前記第一の流路に所定量の液体が流入したときに当該第一の流路への液体の流入を停止することを特徴とするマイクロチップ。

【請求項 6】 請求項 4 または 5 に記載のマイクロチップにおいて、

前記流路を流れる前記液体試料に外力を付与する外力付与手段をさらに含み、

前記外力付与手段は、前記第一の流路への液体の流入が前記流入停止部により停止されたときに、前記液体試料が前記疎水領域を越えて前記第二の流路に流れ込むように前記液体試料に外力を付与することを特徴とするマイクロチップ。

【請求項 7】 請求項 1 乃至 6 いずれかに記載のマイクロチップにおいて、前記フィルターは、複数の柱状体により構成されたことを特徴とするマイクロチップ。

【請求項 8】 請求項 1 乃至 6 いずれかに記載のマイクロチップにおいて、前記フィルターは、アルミニウム酸化物、多孔質膜、または高分子ゲル膜により構成されたことを特徴とするマイクロチップ。

【請求項 9】 基板上に設けられ、特定成分を含む液体試料が流れる流路と、前記流路の側壁に沿って設けられた複数の排流路と、を含み、前記排流路は、前記特定成分の通過を阻止するように構成されたことを特徴とするマイクロチップ。

【請求項 10】 基板上に設けられ、特定成分を含む液体試料が流れる流路と、

前記流路の流れを遮るように設けられ、前記特定成分の通過を阻止するフィルターと、を含み、

前記流路において、前記フィルター的一方側に設けられた試料導入部および試料回収部と、他方側に設けられた溶媒導入部とを含むことを特徴とするマイクロチップ。

【請求項 11】 請求項 10 に記載のマイクロチップにおいて、前記フィルターの他方側において、前記溶媒導入部とは異なる位置に設けられ、前記フィルターを通過した前記液体試料が排出される排出部をさらに含むことを特徴とするマイクロチップ。

【請求項 12】 請求項 11 に記載のマイクロチップにおいて、前記排出部において、前記フィルターを通過した前記液体試料は毛細管現象により移動することを特徴とするマイクロチップ。

【請求項 13】 請求項 10 乃至 12 いずれかに記載のマイクロチップにおいて、

前記溶媒導入部には、前記フィルターの方向からの液体の進入を阻止するとともに、前記フィルターの方向への液体の排出が容易となるように形成された堰き

止め領域が設けられたことを特徴とするマイクロチップ。

【請求項 14】 請求項 10 乃至 13 いずれかに記載のマイクロチップにおいて、

前記試料導入部には、前記フィルターの方向からの液体の進入を阻止するとともに、前記フィルターの方向への液体の排出が容易となるように形成された堰き止め領域が設けられたことを特徴とするマイクロチップ。

【請求項 15】 請求項 13 または 14 に記載のマイクロチップにおいて、前記堰き止め領域は、疎液領域であることを特徴とするマイクロチップ。

【請求項 16】 基板上に設けられ、特定成分を含む液体試料が流れる第一の流路と、前記第一の流路に並行して形成された第二の流路と、を含む流路と、前記第一の流路と第二の流路の間に介在し、前記特定成分の通過を阻止するフィルターと、を含み、

前記第一の流路には、流れ方向の上方に、前記液体試料を導入する試料導入部が設けられ、前記第二の流路には、前記第一の流路の流れ方向の下方に対応する位置に置換溶媒導入部が設けられたことを特徴とするマイクロチップ。

【請求項 17】 請求項 16 に記載のマイクロチップにおいて、前記第一の流路および前記第二の流路に異なる方向に外力を付与する外力付与手段をさらに含むことを特徴とするマイクロチップ。

【請求項 18】 請求項 17 に記載のマイクロチップにおいて、前記外力付与手段は、前記第一の流路には、前記第二の流路よりも大きい外力を付与することを特徴とするマイクロチップ。

【請求項 19】 基板上に設けられ、特定成分を含む液体試料が流れる流路と、

前記流路中に設けられた電極と、を含み、

前記電極は、前記特定成分とは異なる極性に帯電されることを特徴とするマイクロチップ。

【請求項 20】 請求項 1 乃至 8 いずれかに記載のマイクロチップを用いて液体試料中に含まれる特定成分を濃縮する方法であって、

前記液体試料が前記堰き止め領域を通過しない程度の外力を付与して前記特定

成分および溶媒を含む前記液体試料を前記試料導入部に導入する工程と、

前記液体試料を前記試料導入部に導入する工程と同程度の外力を付与して前記溶媒または当該溶媒と異なる他の溶媒を前記試料導入部に一定時間導入する工程と、

前記第一の流路への液体の流入を停止させる工程と、
を含むことを特徴とする濃縮方法。

【請求項 21】 請求項 20 に記載の濃縮方法において、
前記第一の流路への液体の流入を停止させる工程において、他の工程における外力よりも高い外力を付与することを特徴とする濃縮方法。

【請求項 22】 請求項 1 乃至 8 いずれかに記載のマイクロチップを用いて特定成分を含む液体試料の溶媒を置換する方法であって、

前記液体試料が前記堰き止め領域を通過しない程度の外力を付与して前記特定成分および第一の溶媒を含む前記液体試料を前記試料導入部に導入する工程と、

前記液体試料を前記試料導入部に導入する工程と同程度の外力を付与して前記第一の溶媒とは異なる第二の溶媒を前記試料導入部に一定時間導入する工程と、
前記第一の流路への液体の流入を停止させる工程と、
を含むことを特徴とする溶媒置換方法。

【請求項 23】 請求項 22 に記載の溶媒置換方法において、
前記第一の流路への液体の流入を停止させる工程において、他の工程における外力よりも高い外力を付与することを特徴とする溶媒置換方法。

【請求項 24】 請求項 10 乃至 15 いずれかに記載のマイクロチップを用いて液体試料中に含まれる特定成分を濃縮する方法であって、

前記特定成分および溶媒を含む前記液体試料を前記試料導入部に導入する工程と、

前記溶媒または当該溶媒と異なる溶媒を前記溶媒導入部から導入して前記特定成分を前記試料回収部から回収する工程と、
を含むことを特徴とする濃縮方法。

【請求項 25】 請求項 24 に記載の濃縮方法において、
前記液体試料を導入する工程と、前記回収する工程との間に、

前記試料導入部からいずれかの前記溶媒を導入する工程をさらに含むことを特徴とする濃縮方法。

【請求項 2 6】 請求項 1 0 乃至 1 5 いずれかに記載のマイクロチップを用いて特定成分を含む液体試料の溶媒を置換する方法であって、

前記特定成分および第一の溶媒を含む前記液体試料を前記試料導入部に導入する工程と、

前記第一の溶媒とは異なる第二の溶媒を前記溶媒導入部から導入して前記特定成分を前記試料回収部から回収する工程と、

を含むことを特徴とする溶媒置換方法。

【請求項 2 7】 請求項 2 6 に記載の溶媒置換方法において、
前記液体試料を導入する工程と、前記回収する工程との間に、
前記試料導入部から前記第二の溶媒を導入する工程をさらに含むことを特徴とする溶媒置換方法。

【請求項 2 8】 特定成分を含む液体試料が流れる第一の流路、第二の流路、およびこれらの流路の間に介在するフィルターを含む分離装置を用い、前記液体試料の溶媒を置換する方法であって、

前記特定成分および第一の溶媒を含む液体試料を前記第一の流路中で第一の方向に移動させる工程と、

第二の溶媒を前記第二の流路中で前記第一の方向とは異なる方向に移動させる工程と、を同時に行い、

前記第一の流路において、前記液体試料が移動するにつれて、前記第一の溶媒に対する前記第二の溶媒の割合が高くなるようにすることを特徴とする溶媒置換方法。

【請求項 2 9】 請求項 2 8 に記載の溶媒置換方法において、

前記特定成分および第一の溶媒を含む液体試料を前記第一の流路中で第一の方向に移動させる外力を前記第二の溶媒を前記第二の流路中で前記第一の方向とは異なる方向に移動させる外力よりも大きくすることにより、前記第一の流路の下流において、前記特定成分を濃縮させることを特徴とする溶媒置換方法。

【請求項 3 0】 電極が設けられた流路を用いて特定成分を含む液体試料の

溶媒を置換する方法であって、

前記電極を、前記特定成分と逆の極性に帯電させて前記特定成分と第一の溶媒を含む液体試料を前記流路に流す工程と、

前記電極の帯電状態を保ったまま、第二の溶媒を前記流路に流す工程と、

前記電極の帯電を解除し、前記第二の溶媒とともに前記特定成分を回収する工程と、

を含むことを特徴とする溶媒置換方法。

【請求項 31】 請求項 30 に記載の溶媒置換方法において、

前記回収する工程において、前記電極を前記特定成分と同じ極性に帯電させることを特徴とする溶媒置換方法。

【請求項 32】 生体試料を分子サイズまたは性状に応じて分離する分離手段と、

前記分離手段により分離された試料に対し、酵素消化処理を含む前処理を行う前処理手段と、

前処理された試料を乾燥させる乾燥手段と、

乾燥後の試料を質量分析する質量分析手段と、
を備え、

前記前処理手段は、請求項 1 乃至 19 いずれかに記載のマイクロチップを含むことを特徴とする質量分析システム。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、マイクロチップに関し、さらにそのようなマイクロチップを用いて試料中の特定成分の濃縮および溶媒置換を行う方法、ならびに質量分析システムに関するものである。

【0002】

【従来の技術】

ポストゲノム時代の一翼を担う研究手法としてプロテオミクスが注目を集めている。プロテオミクス研究では最終的に質量分析法等によりタンパク質等の同定

を行うが、その前段階において、質量分析等を可能にするための試料分離および前処理が行われる。こうした試料分離の手法として、従来、2次元電気泳動が広く利用されてきた。2次元電気泳動は、ペプチド、タンパク質等の両性電解質をその等電点で分離した後、さらに分子量により分離するものである。

【0003】

しかしながら、この分離方法は、通常、一昼夜を要するほど時間がかかる上、試料の回収率が低く、質量分析等に供する試料が比較的少量しか得られず、この点について改良が望まれていた。

【0004】

一方、近年では、試料の前処理・反応・分離・検出などの化学操作をマイクロチップ上で行うマイクロ化学分析 (μ -TAS) が急速に発展しつつある。マイクロチップを利用する分離・分析手法によれば、使用する試料が微量で済み、環境負荷も小さく高感度な分析が可能となる。分離に要する時間を大幅に短縮することも可能となる。

【0005】

特許文献1には、基板上に溝やリザーバを設けた構成のマイクロチップによりキャピラリ電気泳動を実現する装置が記載されている。

【0006】

【特許文献1】

特開 2002-207031号公報

【0007】

【発明が解決しようとする課題】

ところが、マイクロチップにより分離した成分を、その後の質量分析等に供する試料として調製するためには、さらに、種々の化学処理、溶媒置換、脱塩等を行うことが必要となる。こうした操作をマイクロチップ上で行う技術は、現在、見いだされていない。

【0008】

とくに、質量分析等を行う際にバッファー中の塩類等が試料中に含まれていると正確なデータを得ることができないという問題がある。また、質量分析時には

、試料を質量分析用の基質と混合して測定を行うが、試料の基質との混合割合が低いと、出力値が小さくなり、満足な検出結果を行うのが困難であった。

【0009】

こうした事情に鑑み、本発明は、試料中の特定成分を濃縮して高濃度で回収する技術を提供することを目的とする。本発明の目的は、試料中の特定成分を濃縮した状態で溶媒を置換する技術を提供することにある。本発明のまた別の目的は、試料中の特定成分を濃縮した状態で試料に含まれる塩類等の不要成分を除去する技術を提供することを目的とする。本発明の目的はこれらの処理をマイクロチップ上で行う技術を提供することにある。

【0010】

【課題を解決するための手段】

本発明によれば、基板上に設けられ、特定成分を含む液体試料が流れる流路と、流路に設けられた試料導入部と、を含み、流路は、第一の流路と第二の流路とに分岐して形成され、第一の流路の試料導入部からの入り口に特定成分の通過を阻止するフィルターが設けられ、第二の流路の試料導入部からの入り口に液体試料の進入を阻止するとともに一定以上の外力の付与により液体試料を通過させる堰き止め領域が設けられたことを特徴とするマイクロチップが提供される。

【0011】

ここで、フィルターは、特定成分が通過できない程度の大きさの複数の細孔を有する。フィルターはたとえば数十nm～数百nm程度の間隔で配置された複数の柱状体とすることができる。また、フィルターは、細孔の大きさが数nm程度のアルミニウム酸化物、ケイ酸ナトリウム水溶液（水ガラス）やコロイド粒子を焼結して得られる多孔質膜、高分子ゾルをゲル化して得られる高分子ゲル膜により構成することもできる。また、フィルターは、成分の大きさだけでなく、成分の電荷によって通過を阻止するように構成することもできる。

【0012】

このような構成により、フィルター表面で特定成分を濃縮し、第二の流路から取り出すことができる。また、第二の流路から特定成分を取り出す際に、最初の試料中に含まれていた溶媒とは異なる溶媒を用いることにより、溶媒の置換を行

うこともできる。

【0013】

本発明のマイクロチップにおいて、堰き止め領域は、疎液領域とすることができる。ここで、疎液領域とは、試料中に含まれる液体との親和性の低い領域のことをいう。試料中に含まれる液体が親水性の溶媒の場合、堰き止め領域を疎水性領域とすることができる。また、マイクロチップ上に被覆部を設けた場合、被覆部の該当する位置を疎液領域とすることによっても同様の効果が得られる。なお、疎液領域の溶液に対する疎液の度合いは、疎液領域を構成する材料の種類や、疎液領域における疎液部分の形状等によって制御することができる。

【0014】

本発明のマイクロチップにおいて、第一の流路において、フィルターを通過した液体試料は毛細管現象により移動することができる。これにより、流路に導入された液体を第一の流路に自動的に流すことができる。

【0015】

本発明のマイクロチップにおいて、第一の流路において、フィルターの下流に設けられ、当該第一の流路への液体の流入を停止する流入停止部をさらに含むことができる。ここで、流入停止部は、第一の流路の端部に接続されたシリコーンチューブを閉塞する弁により実現することもでき、また第一の流路の端部に所定容量の液体を収容可能なリザーバを形成することによっても実現できる。

【0016】

本発明のマイクロチップにおいて、流入停止部は、第一の流路に所定量の液体が流入したときに当該第一の流路への液体の流入を停止することができる。

【0017】

本発明のマイクロチップにおいて、流路を流れる液体試料に外力を付与する外力付与手段をさらに含むことができ、外力付与手段は、第一の流路への液体の流入が流入停止部により停止されたときに、液体試料が疎水領域を越えて第二の流路に流れ込むように試料に外力を付与することができる。ここで、外力付与手段は圧力印加手段とすることができる。第二の流路の端部には目的成分回収部を設けておくことができる。

【0018】

上述したいずれかのマイクロチップを用いて液体試料中に含まれる特定成分を濃縮する方法であって、液体試料が堰き止め領域を通過しない程度の外力を付与して特定成分および溶媒を含む液体試料を試料導入部に導入する工程と、液体試料を試料導入部に導入する工程と同程度の外力を付与して溶媒または当該溶媒と異なる他の溶媒を試料導入部に一定時間導入する工程と、第一の流路への液体の流れを停止させる工程と、を含むことを特徴とする濃縮方法が提供される。

【0019】

本発明の濃縮方法において、第一の流路への液体の流れを停止させる工程において、他の工程における外力よりも高い外力を付与することができる。

【0020】

上述したいずれかのマイクロチップを用いて特定成分を含む液体試料の溶媒を置換する方法であって、液体試料が堰き止め領域を通過しない程度の外力を付与して特定成分および第一の溶媒を含む液体試料を試料導入部に導入する工程と、液体試料を試料導入部に導入する工程と同程度の外力を付与して第一の溶媒とは異なる第二の溶媒を試料導入部に一定時間導入する工程と、第一の流路への液体の流入を停止させる工程と、を含むことを特徴とする溶媒置換方法が提供される。

【0021】

このように、第一の溶媒に含まれた特定成分をフィルターにより濾過した後、第二の溶媒で特定成分を洗浄することができるので、第一の溶媒や塩類等のサイズの小さい分子を除去することができる。また、フィルター上で特定成分が濃縮されるので、高濃度の試料を回収することができる。

【0022】

本発明の濃縮方法において、第一の流路への液体の流入を停止させる工程において、他の工程における外力よりも高い外力を付与することができる。

【0023】

本発明によれば、基板上に設けられ、特定成分を含む液体試料が流れる流路と、流路の側壁に沿って設けられた複数の排流路と、を含み、排流路は、特定成分

の通過を阻止するように構成されたことを特徴とするマイクロチップが提供される。排流路は、溶媒や塩類などの低分子のみが通過可能に構成されたキャピラリーとすることができる。また、流路との接続部分にフィルターが設けられた流路とすることもできる。このような構成により、試料が流路を進行するに従って、試料中の特定成分を濃縮していくことができる。また、このようなマイクロチップを用いて液体試料中に含まれる特定成分を濃縮する方法が提供される。

【0024】

本発明によれば、板上に設けられ、特定成分を含む液体試料が流れる流路と、流路の流れを遮るように設けられ、特定成分の通過を阻止するフィルターと、を含み、流路において、フィルターの一方側に設けられた試料導入部および試料回収部と、他方側に設けられた溶媒導入部とを含むことを特徴とするマイクロチップが提供される。

【0025】

ここで、フィルターは、特定成分が通過できない程度の大きさの複数の細孔を有する。フィルターはたとえば数十 nm～数百 nm 程度の間隔で配置された複数の柱状体とすることができる。また、フィルターは、細孔の大きさが数 nm 程度のアルミニウム酸化物、ケイ酸ナトリウム水溶液（水ガラス）やコロイド粒子を焼結して得られる多孔質膜、高分子ゾルをゲル化して得られる高分子ゲル膜により構成することもできる。また、フィルターは、成分の大きさだけでなく、成分の電荷によって通過を阻止するように構成することもできる。

【0026】

このような構成により、フィルター表面で特定成分を濃縮し、流路の他方側から溶媒を導入することにより、高濃度の試料を取り出すことができる。また、流路の他方側から溶媒を導入する際に、最初の試料中に含まれていた溶媒とは異なる溶媒を用いることにより、溶媒の置換を行うこともできる。

【0027】

本発明のマイクロチップにおいて、フィルターの他方側において、溶媒導入部とは異なる位置に設けられ、フィルターを通過した液体試料が排出される排出部をさらに含むことができる。

【0028】

本発明のマイクロチップにおいて、排出部において、フィルターを通過した液体試料は毛細管現象により移動することができる。

【0029】

本発明のマイクロチップにおいて、溶媒導入部には、フィルターの方向からの液体の進入を阻止するとともに、フィルターの方向への液体の排出が容易となるように形成された堰き止め領域を設けることができる。

【0030】

本発明のマイクロチップにおいて、試料導入部には、フィルターの方向からの液体の進入を阻止するとともに、フィルターの方向への液体の排出が容易となるように形成された堰き止め領域を設けることができる。

【0031】

本発明のマイクロチップにおいて、堰き止め領域は、疎液領域とすることができる。ここで、疎液領域とは、試料中に含まれる液体との親和性の低い領域のことをいう。試料中に含まれる液体が親水性の溶媒の場合、堰き止め領域を疎水性領域とすることができる。また、マイクロチップ上に被覆部を設けた場合、被覆部の該当する位置を疎液領域とすることによっても同様の効果が得られる。

【0032】

本発明によれば、以上のいずれかのマイクロチップを用いて液体試料中に含まれる特定成分を濃縮する方法であって、特定成分および溶媒を含む液体試料を試料導入部に導入する工程と、溶媒または当該溶媒と異なる溶媒を溶媒導入部から導入して特定成分を試料回収部から回収する工程と、を含むことを特徴とする濃縮方法が提供される。

【0033】

本発明の溶媒置換方法において、液体試料を導入する工程と、回収する工程との間に、試料導入部からいずれかの溶媒を導入する工程をさらに含むことができる。これにより、フィルター上で濃縮された特定成分を溶媒で洗浄することができる。

【0034】

本発明のマイクロチップを用いて特定成分を含む液体試料の溶媒を置換する方法であって、特定成分および第一の溶媒を含む液体試料を試料導入部に導入する工程と、第一の溶媒とは異なる第二の溶媒を溶媒導入部から導入して特定成分を試料回収部から回収する工程と、を含むことを特徴とする溶媒置換方法が提供される。

【0035】

本発明の溶媒置換方法において、液体試料を導入する工程と、回収する工程との間に、試料導入部から第二の溶媒を導入する工程をさらに含むことができる。これにより、フィルター上で濃縮された特定成分を溶媒で洗浄することができる。

【0036】

本発明によれば、基板上に設けられ、特定成分を含む液体試料が流れる第一の流路と、第一の流路に並行して形成された第二の流路と、を含む流路と、第一の流路と第二の流路の間に介在し、特定成分の通過を阻止するフィルターと、を含み、第一の流路には、流れ方向の上方に、液体試料を導入する試料導入部が設けられ、第二の流路には、第一の流路の流れ方向の下方に対応する位置に置換溶媒導入部が設けられたことを特徴とするマイクロチップが提供される。

【0037】

ここで、フィルターは、特定成分が通過できない程度の大きさの複数の細孔を有する。フィルターはたとえば数十 nm～数百 nm 程度の間隔で配置された複数の柱状体とすることができる。また、フィルターは、細孔の大きさが数 nm 程度のアルミニウム酸化物、ケイ酸ナトリウム水溶液（水ガラス）やコロイド粒子を焼結して得られる多孔質膜、高分子ゾルをゲル化して得られる高分子ゲル膜により構成することもできる。

【0038】

このように、フィルターを並行して設けられた流路の間に介在するように設けることにより、フィルターの面積を広くとることができ、フィルターの目詰まりを防止することができる。さらに、分離流量を多くすることもできる。また、試料中の特定成分が第一の流路を進行する過程で、特定成分が第二の溶媒により洗

浄されるので、特定成分に付着した第一の媒体や塩類等の不純物を除去することができる。さらに、このような構成にすることにより、連続的な処理を行うことができる。

【0039】

本発明のマイクロチップにおいて、第一の流路および第二の流路に異なる方向に外力を付与する外力付与手段をさらに含むことができる。

【0040】

本発明のマイクロチップにおいて、外力付与手段は、第一の流路には、第二の流路よりも大きい外力を付与することができる。

【0041】

これにより、第一の流路を流れる試料中の特定成分が、第一の流路を進行するに従って濃縮されるので、試料の溶媒を置換するとともに濃縮をおこなうことができる。これにより、目的成分を高濃度で得ることができるので、その後の分析等を精度よく行うことがある。

【0042】

本発明によれば、基板上に設けられ、特定成分を含む液体試料が流れる流路と、流路中に設けられた電極と、を含み、電極は、特定成分とは異なる極性に帯電されることを特徴とするマイクロチップが提供される。

【0043】

たとえば、特定成分がタンパク質等の場合、タンパク質がマイナスに帯電しているので、電極をプラス帯電させることができる。ここで、電極は、複数の柱状体により構成することができる。これにより、表面積を広くとることができ、多くの成分を収集することができる。また、この場合、複数の電極は、互いに電気的作用を及ぼさない形状とされるのが好ましい。また、複数の電極を設けた場合、それぞれの電極は個別に制御可能に形成することができる。これにより、たとえば、まず全部の電極を特定成分と異なる極性に帯電させて特定成分を収集した後、いずれか一の電極のみそのまま帯電させ、他の電極を中性または特定成分と同じ極性に帯電させることにより、一の電極に特定成分を集結させることができる。これにより、より効率よく特定成分を濃縮することができる。

【0044】

本発明によれば、特定成分を含む液体試料が流れる第一の流路、第二の流路、およびこれらの流路の間に介在するフィルターを含む分離装置を用い、液体試料の溶媒を置換する方法であって、特定成分および第一の溶媒を含む液体試料を第一の流路中で第一の方向に移動させる工程と、第二の溶媒を第二の流路中で第一の方向とは異なる方向に移動させる工程と、を同時に行い、第一の流路において、液体試料が移動するにつれて、第一の溶媒に対する第二の溶媒の割合が高くなるようにすることを特徴とする溶媒置換方法が提供される。

【0045】

本発明の溶媒置換方法において、特定成分および第一の溶媒を含む液体試料を第一の流路中で第一の方向に移動させる外力を第二の溶媒を第二の流路中で第一の方向とは異なる方向に移動させる外力よりも大きくすることにより、第一の流路の下流において、特定成分を濃縮させることができる。

【0046】

本発明によれば、電極が設けられた流路を用いて特定成分を含む液体試料の溶媒を置換する方法であって、電極を、特定成分と逆の極性に帯電させて特定成分と第一の溶媒を含む液体試料を流路に流す工程と、電極の帯電状態を保ったまま、第二の溶媒を流路に流す工程と、電極の帯電を解除し、第二の溶媒とともに特定成分を回収する工程と、を含むことを特徴とする溶媒置換方法が提供される。

【0047】

本発明の溶媒置換方法において、回収する工程において、電極を特定成分と同じ極性に帯電させることができる。

【0048】

なお、以上では、特定成分の濃縮および溶媒置換の機能を有するマイクロチップについて説明したが、このマイクロチップには、さらに、たとえば試料の精製、分離、前処理（濃縮および溶媒置換を除く）、および乾燥の機能を持たせることができ、これにより質量分析装置にそのまま用いることもできる。

本発明によれば、生体試料を分子サイズまたは性状に応じて分離する分離手段と、前記分離手段により分離された試料に対し、酵素消化処理を含む前処理を行

う前処理手段と、前処理された試料を乾燥させる乾燥手段と、乾燥後の試料を質量分析する質量分析手段と、を備え、前記前処理手段は、上記いずれかに記載のマイクロチップを含むことを特徴とする質量分析システムが提供される。ここで、生体試料は、生体から抽出したものであってもよく、合成したものであってもよい。

【0049】

【発明の実施の形態】

生体物質の分析に際しては、たとえば、

(i)細胞とその他の成分の分離、濃縮

(ii)細胞を破壊して得られる成分のうち、固形物（細胞膜の断片、ミトコンドリア、小胞体）と液状分画（細胞質）の分離、濃縮

(iii)液状分画の成分のうち、高分子量成分（DNA（デオキシリボ核酸）、RNA（リボ核酸）、タンパク質、糖鎖）と低分子量成分（ステロイド、ブドウ糖等）の分離、濃縮

(iv)高分子の分解産物と未分解産物の分離

といった前処理が、行われる。

本発明においては、以上のような前処理を行うとともに、次の処理のため等に溶媒の置換処理を行う。

【0050】

本発明において、濃縮、または溶媒置換対象の試料は、溶媒（キャリア）中に所定成分が溶解または分散した試料とする。

【0051】

（第一の実施の形態）

図1は、本発明の第一の実施の形態における濃縮装置の一部を示す図である。

図1（a）に示すように、濃縮装置100は、試料導入流路300と、廬液排出流路302と、試料回収部308と、試料導入流路300と廬液排出流路302との間に設けられたフィルター304と、試料導入流路300と試料回収部308との間に設けられた疎水領域306とを有する。

【0052】

ここで、フィルター 304 には、特定成分の通過を阻止する程度の大きさの細孔が設けられる。フィルター 304 の細孔のサイズは、濃縮目的の特性成分の種類に応じて適宜設定される。フィルター 304 は、アルミニウム酸化物、ケイ酸ナトリウム水溶液（水ガラス）やコロイド粒子を焼結して得られる多孔質膜、高分子ゾルをゲル化して得られる高分子ゲル膜、または多数の柱状体等により構成することができる。これらの製造方法については後述する。

【0053】

また、疎水領域 306 により、試料回収部 308 への液体の進入が阻害され、試料導入流路 300 に導入された溶媒が試料回収部 308 に流れ込むのを防ぐことができる。

【0054】

疎水領域 306 は、親水性の流路 112 表面に、疎水性処理を施すことにより形成することができる。疎水性処理は、シランカップリング剤やシラザン（ヘキサメチルシラザン等）等のシラン化合物を用いて、スピンコート法、スプレー法、ディップ法、または気相法等により流路 112 表面に疎水性膜を形成する手法を用いることができる。シランカップリング剤としては、たとえばチオール基等の疎水基を有するものを用いることができる。

【0055】

また、疎水性処理は、スタンプやインクジェットなどの印刷技術を用いて行うこともできる。スタンプによる方法では、PDMS (polydimethylsiloxane) 樹脂を用いる。PDMS 樹脂はシリコンオイルを重合して樹脂化するが、樹脂化した後も分子間隙にシリコンオイルが充填された状態となっている。そのため、PDMS 樹脂を流路 112 の表面に接触させると、接触した部分が強い疎水性となり水をはじく。これを利用して、疎水領域 306 に対応する位置に凹部を形成した PDMS 樹脂のブロックをスタンプとして接触させることにより、疎水領域 306 が形成される。また、インクジェットによる方法では、シリコンオイルをインクジェットプリントのインクとして用いることにより、疎水領域 306 が形成される。このように疎水性処理が施された領域では、流体が通過できないため、試料の流れが阻害される。

【0056】

また、疎水領域306の疎水性の度合いは、材料の選択により適宜制御することもできるが、疎水領域306の疎水性部分の形状によっても制御することができる。図26は、疎水領域306の一例を示す上面図である。疎水領域306は、複数の疎水部306aが、略等間隔で規則的に配置されている。疎水領域306において、疎水部306a以外の領域は親水性となっている。このようにしておけば、疎水領域306全面を疎水性とするよりも、試料導入流路300から溶媒を移動しやすくすることができる。また、疎水部306aの間隔を密にするほど疎水性の度合いが高くなる。このように、疎水領域306の疎水性部分の形状を適切に設計することにより、疎水領域306の堰き止め機能を適宜制御することができる。

【0057】

本実施の形態における濃縮装置100は、図12に示すように、基板101に形成されたマイクロチップである。図12(a)は、基板101の一部を示す上面図、図12(b)は、図12(a)のA-A'断面図である。

【0058】

図12(a)に示すように、疎水領域306の側方には、呼び水注入口344を含む流体スイッチ348が設けられている。上述したように、試料導入流路300と試料回収部308との間には疎水領域306が設けられているため、試料は試料回収部308に流出しない。しかし、呼び水注入口344から呼び水を流すと、これが流体スイッチとなり、試料導入流路300から試料回収部308の方向に試料を流すことができる。ここで、呼び水注入口344には外部から水が導入されるようになっており、呼び水注入口344は、所定の容量に形成される。このように形成された呼び水注入口344に一定量の流速で水が導入されると、一定時間の経過後に水が呼び水注入口344から疎水領域306に流れ出す。呼び水注入口344の容量および導入される水の流速を適宜設定しておくことにより、溶媒Aに含まれた試料がフィルター304で濾過され、溶媒Bで洗浄された後に疎水領域306を越えて試料回収部308に流れ出すように設定することができる。また、廬液排出流路302は、毛細管現象により液体が移動するよう

に形成される。

【0059】

さらに、図12 (b) に示すように、基板101上には被覆部材350が配置される。上述したように、疎水領域306は、基板101上の流路112表面に設けられてもよいが、被覆部材350の疎水領域306に対応する位置に疎水性処理を施すことによっても同様の効果を得ることができる。

【0060】

図1に戻り、このように構成された濃縮装置100に、図1 (b) に示すように、成分310および溶媒Aを含む試料を導入する。ここで導入される成分310はたとえばタンパク質である。本実施の形態における濃縮装置100は、後述するように、たとえばMALDI-TOFMS測定の前処理に用いることができる。この場合、濃縮装置100には、アセトニトリル等の溶媒中で分子内ジスルフィド結合を切断する処理や、バッファー中でタンパク質の低分子化処理が行われた試料が導入される。ここで、溶媒Aは、たとえばアセトニトリル等の有機溶媒、リン酸バッファー等の塩を含む溶液である。

【0061】

成分310を含む溶媒Aが試料導入流路300に導入されると、溶媒Aはフィルター304を通過して毛細管現象により廬液排出流路302に流出し、成分310はフィルター304表面に堆積する。このとき、試料はたとえばポンプを用いて圧力を印加することにより試料導入流路300に導入されるが、溶媒Aが疎水領域306を越えて試料回収部308へ進入しない程度の圧力が加えられる。

【0062】

このようにして試料を流すと、図1 (c) に示すように、成分310はフィルター304表面で濃縮される。

【0063】

この後、図1 (d) に示すように、溶媒Bを試料導入流路300に導入し、成分310に付着した溶媒Aを充分洗い流す。ここで、溶媒Bは、たとえば、溶媒Aがアセトニトリルの場合はバッファー溶液や蒸留水、溶媒Aがバッファー溶液の場合は蒸留水等とすることができる。これにより、成分310に付着した溶媒

Aを除去することができるとともに、試料中に含まれていた塩類等の不純物を除去することもできる。

【0064】

一定時間洗浄を行った後、廬液排出流路302のフィルター304から遠い端部に設けられた流入停止部312により廬液排出流路302への液体の流入を停止する。流入停止部312としては、各種弁を用いることができるが、たとえば廬液排出流路302の端部にシリコンチューブ等を接続しておき、そのシリコンチューブをたとえば電磁弁等で閉塞することによって実現することができる。また、たとえば図27に示すように、廬液排出流路302の端部に所定の容量のリザーバ360を設けておくことによっても実現することができる。試料導入流路300に導入する試料中の溶媒Aの量および成分310を洗浄するのに要する溶媒Bの量を予め検出しておき、リザーバ360をそれだけの量を収容可能に形成しておくことができる。これにより、リザーバ360が溶媒で満たされると、廬液排出流路302への液体の流入が停止された状態となる。

【0065】

廬液排出流路302への液体の流入を停止した状態で、試料導入流路300に印加する圧力を高くするか、および／または、図12(a)に示した流体スイッチ348から呼び水を流すことにより、フィルター304表面で濃縮された成分310を溶媒Bとともに試料回収部308から取り出すことができる。

【0066】

本実施の形態における濃縮装置100によれば、特定成分の通過を阻止するフィルターを用いることにより、特定成分を高濃度に濃縮することができる。これにより、たとえばMALDI-TOFMS測定を行う際に、タンパク質分子をMALDI-TOFMS用の基質と比較的高い濃度で混和することができる。また、特定成分を置換溶媒で洗浄することができるので、脱塩も行うことができる。これにより、MALDI-TOFMS測定を行う際の精度を高めることができる。本実施の形態における濃縮装置100によれば、特定成分を高濃度で不純物を除去した状態で回収することができるので、MALDI-TOFMS測定に限らず、種々の反応に好適な試料を得ることができる。なお、以上の説明では、溶媒A

を溶媒Bに置換する例を説明したが、本実施の形態における濃縮装置100は、溶媒の置換を行う場合のみに限らず、特定成分の濃縮のみに用いることもできる。

【0067】

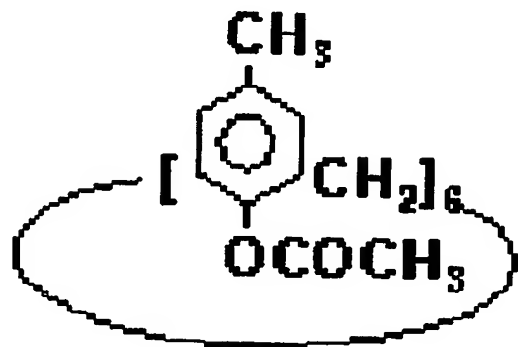
次に、図13、図14、および図15を参照して、本実施の形態における濃縮装置100の製造方法を説明する。ここでは、フィルター304として多数の柱状体105を用いる例を説明する。柱状体の形状は、円柱、楕円柱等、擬円柱形状；円錐、楕円錐、三角錐等の錐体；三角柱、四角柱等の角柱のほか、ストライプ状の突起等、さまざまな形状を含む。基板101上への流路112およびフィルター304の形成は、基板101を所定のパターン形状にエッチング等を行うことができるが、その作製方法には特に制限はない。

【0068】

ここで、各分図において、中央が上面図であり、左右の図が断面図となっている。この方法では、微細加工用レジストのカリックスアレーンを用いた電子線リソグラフィ技術を利用して柱状体105を形成する。カリックスアレーンの分子構造の一例を以下に示す。カリックスアレーンは電子線露光用のレジストとして用いられ、ナノ加工用のレジストとして好適に利用することができる。

【0069】

【化1】



【0070】

ここでは、基板101として面方位が(100)のシリコン基板を用いる。まず、図13(a)に示すように、基板101上にシリコン酸化膜185、カリッ

クスアレーン電子ビームネガレジスト 183 をこの順で形成する。シリコン酸化膜 185、カリックスアレーン電子ビームネガレジスト 183 の膜厚は、それぞれ 40 nm、55 nm とする。次に、電子ビーム (EB) を用い、柱状体 105 となる領域を露光する。現像はキシレンを用いて行い、イソプロピルアルコールによりリンスする。この工程により、図 13 (b) に示すように、カリックスアレーン電子ビームネガレジスト 183 がパターンニングされる。

【0071】

つづいて全面にポジフォトレジスト 155 を塗布する (図 13 (c))。膜厚は $1.8 \mu\text{m}$ とする。その後、流路 112 となる領域が露光するようにマスク露光をし、現像を行う (図 14 (a))。

【0072】

次に、シリコン酸化膜 185 を CF_4 、 CHF_3 の混合ガスを用いて RIE エッチングする。エッチング後の膜厚を 40 nm とする (図 14 (b))。レジストをアセトン、アルコール、水の混合液を用いた有機洗浄により除去した後、酸化プラズマ処理をする (図 14 (c))。つづいて、基板 101 を HBr ガスを用いて ECR エッチングする。エッチング後のシリコン基板の段差 (あるいは柱状体の高さ) を 400 nm とする (図 15 (a))。つづいて BHF バッファードフッ酸でウエットエッチングを行い、シリコン酸化膜を除去する (図 15 (b))。以上により、基板 101 上に流路 (不図示) および柱状体 105 が形成される。

【0073】

ここで、図 15 (b) の工程に次いで、基板 101 表面の親水化を行うことが好ましい。基板 101 表面を親水化することにより、流路 112 や柱状体 105 に試料液体が円滑に導入される。特に、柱状体 105 により流路が微細化したフィルター 304 においては、流路の表面を親水化することにより、試料液体の毛管現象による導入が促進され、成分の濃縮を効率よく行うことができる。

【0074】

そこで、図 15 (b) の工程の後、基板 101 を炉に入れてシリコン熱酸化膜 187 を形成する (図 15 (c))。このとき、酸化膜の膜厚が 30 nm となる

ように熱処理条件を選択する。シリコン熱酸化膜 187 を形成することにより、分離装置内に液体を導入する際の困難を解消することができる。その後、被覆 189 で静電接合を行い、シーリングして濃縮装置を完成する (図 15 (d))。

【0075】

なお、基板 101 にプラスチック材料を用いる場合、エッチングやエンボス成形等の金型を用いたプレス成形、射出成形、光硬化による形成等、基板 101 の材料の種類に適した公知の方法で行うことができる。

【0076】

基板 101 にプラスチック材料を用いる場合にも、基板 101 表面の親水化を行うことが好ましい。基板 101 表面を親水化することにより、流路 112 や柱状体 105 に試料液体が円滑に導入される。特に柱状体 105 により構成されたフィルター 304 においては、表面を親水化することにより、試料液体の毛管現象による導入が促進され、濃縮を効率よく行うことができる。

【0077】

親水性を付与するための表面処理としては、たとえば、親水基をもつカップリング剤を流路 112 の側壁に塗布することができる。親水基をもつカップリング剤としては、たとえばアミノ基を有するシランカップリング剤が挙げられ、具体的には N- β (アミノエチル) γ -アミノプロピルメチルジメトキシシラン、N- β (アミノエチル) γ -アミノプロピルトリメトキシシラン、N- β (アミノエチル) γ -アミノプロピルトリエトキシシラン、 γ -アミノプロピルトリメトキシシラン、 γ -アミノプロピルトリエトキシシラン、N-フェニル- γ -アミノプロピルトリメトキシシラン等が例示される。これらのカップリング剤は、スピンコート法、スプレー法、ディップ法、気相法等により塗布することができる。

【0078】

また、流路壁に試料の分子が粘着するのを防ぐために、流路 112 に付着防止処理を行うことができる。付着防止処理としては、たとえば、細胞壁を構成するリン脂質に類似した構造を有する物質を流路 112 の側壁に塗布することができる。このような処理により、試料がタンパク質等の生体成分である場合、成分の

変性を防ぐことができると共に、流路 112 における特定の成分の非特異吸着を抑制することができ、回収率を向上することができる。親水性処理および付着防止処理としては、たとえば、リピジュア（登録商標、日本油脂社製）を用いることができる。この場合、リピジュア（登録商標）を 0.5 wt % となるように TBE バッファー等の緩衝液に溶解させ、この溶液で流路 112 内を満たし、数分間放置することによって流路 112 の内壁を処理することができる。この後、溶液をエアガン等で吹き飛ばして流路 112 を乾燥させる。付着防止処理の他の例としては、たとえばフッ素樹脂を流路 112 の側壁に塗布することができる。

【0079】

（第二の実施の形態）

図 2 は、本発明の第二の実施の形態における濃縮装置 100 の一部を示す図である。本実施の形態においても、濃縮装置 100 は、マイクロチップとすることができる。図 2 (a) に示すように、本実施の形態において、流路 112 は、試料導入流路 300 と、溶媒導入流路 303 と、フィルター 304 と、試料導入部 313 と、試料回収部 314 と、廬液排出部 316 と、溶媒導入部 318 とを有する。試料導入部 313 と試料導入流路 300 との間には疎水領域 307 が、溶媒導入部 318 と溶媒導入流路 303 との間には疎水領域 306 が設けられている。本実施の形態において、図 1 を参照して説明した第一の実施の形態における濃縮装置 100 と同様の構成要素には同様の符号を付し、適宜説明を省略する。

【0080】

図 3 は、本実施の形態における疎水領域 306 および疎水領域 307 の一例を示す図である。この図に示すように、疎水領域 306 は、溶媒導入部 318 から溶媒導入流路 303 に進行する方向にテーパ状に広くなるように形成される。これにより、液体は溶媒導入部 318 から溶媒導入流路 303 の方向には容易に進入するが、溶媒導入流路 303 から溶媒導入部 318 の方向には進入しにくくすることができる。同様に、疎水領域 307 も、試料導入部 313 から試料導入流路 300 に進行する方向にテーパ状に広くなるように形成される。これにより、液体は試料導入部 313 から試料導入流路 300 の方向には容易に進入するが、試料導入流路 300 から溶媒導入部 313 の方向には進入しにくくすること

ができる。ここでも、第一の実施の形態において図26を参照して説明したのと同様、疎水領域306および疎水領域307の材料や疎水性部分の形状は適宜選択される。なお、本実施の形態においても、第一の実施の形態において図12(a)を参照して説明したのと同様、疎水領域306および疎水領域307部分に流体スイッチ348を設けた構成とすることもできる。さらに、試料導入部313、試料回収部314、溶媒導入部318、廬液排出部316は、シリコンチューブやシリンジ等を介して外部に接続された構成とすることもでき、試料の流入や流出、溶媒の流入や流出は、外付けポンプや電磁弁等により制御することができる。

【0081】

図2に戻り、図2(b)に示すように、まず試料導入部313から試料を導入する。ここで、試料は、第一の実施の形態で説明したのと同様、溶媒Aに含まれた成分310とする。試料導入流路300に導入されると、溶媒Aはフィルター304を通過して溶媒導入流路303に流出する。このとき、溶媒導入部318の入り口には疎水領域306が設けられているので、溶媒Aは溶媒導入部318に進入することなく、廬液排出部316から排出される。これにより、図2(c)に示すように、試料中の成分310はフィルター304表面に堆積され、フィルター304表面で濃縮される。

【0082】

この後、溶媒導入部318から置換用の溶媒Bを導入すると、溶媒Bはフィルター304を通過する。フィルター304表面に堆積していた成分310は溶媒Bとともに試料回収部314から流出される。これにより、成分310の溶媒を置換することができるとともに、成分310を濃縮して回収することができる。

【0083】

なお、以上の実施の形態においては、溶媒導入部318の入り口にそれぞれ疎水領域306を設ける構成としたが、疎水領域306を設ける代わりに、溶媒Aを導入中は、溶媒導入部318には空気圧をかけ、溶媒Aが流れ込まない構成とすることもできる。同様に溶媒導入部318から溶媒Bを導入中は、試料導入部313に空気圧をかけ、溶媒Bが試料導入部313に流れ込まない構成とするこ

ともできる。

【0084】

さらに、図示していないが、フィルター304表面に成分310を濃縮させた後（図2（c））、試料導入部313から溶媒Bを導入して成分310表面に付着した溶媒Aやその他の塩等の化合物を洗い流すこともできる。なお、以上の説明では、溶媒Aを溶媒Bに置換する例を説明したが、本実施の形態における濃縮装置100は、溶媒の置換を行う場合のみに限らず、特定成分の濃縮のみに用いることもできる。

【0085】

本実施の形態によれば、簡便な構造で特定成分の濃縮および溶媒置換を行うことができる。これにより、MALDI-TOFMS測定等次の処理において、高濃度の試料を用いることができるので、精度のよい検査や効率のよい反応を行うことができる。なお、

【0086】

図4は、第一の実施の形態および第二の実施の形態で説明した濃縮装置100の他の例を示す図である。

図4（a）に示すように、試料導入流路300は、側壁部分に廬液排出流路302が複数形成された構成とすることもできる。この場合、廬液排出流路302の入り口には、フィルター304が設けられており、試料導入流路300に導入された試料の溶媒のみが廬液排出流路302の方に流出する。そのため、試料が試料導入流路300を通過する過程で、試料は徐々に濃縮され、最終的に高濃度の試料を回収することができる。

【0087】

また、図4（b）に示すように、試料導入流路300は、側壁部分に複数のキャピラリ341が形成された構成とすることもできる。この場合も図4（a）に示した例と同様、試料導入流路300に導入された試料の溶媒のみがキャピラリ341を通過して排出される。これにより、試料が試料導入流路300を通過する過程で、試料が徐々に濃縮され、最終的に高濃度の試料を回収することができる。

【0088】

(第三の実施の形態)

図5は、本発明の第三の実施の形態における溶媒置換装置130の構成を示す図である。本実施の形態において、溶媒置換装置130は、マイクロチップとすることができる。図5(a)に示すように、本実施の形態において、流路112には、流れ方向に沿ってフィルター324が設けられ、これにより第一溶媒用流路320と第二溶媒用流路322に分離されている。フィルター324には、特定成分の通過を阻止する程度の大きさの細孔が設けられる。

【0089】

ここで、フィルター324は、アルミニウム酸化物、ケイ酸ナトリウム水溶液(水ガラス)やコロイド粒子を焼結して得られる多孔質膜、高分子ゾルをゲル化して得られる高分子ゲル膜、または多数の柱状体等により構成することができる。多数の柱状体は、第一の実施の形態において図13から図15を参照して説明したのと同様の方法で作成することができる。

【0090】

このように構成された溶媒置換装置130の第一溶媒用流路320に溶媒Aおよび特定成分を含む試料を導入し、それと同時に第二溶媒用流路322に置換用の溶媒Bを導入する。このとき、試料および溶媒Bは対向流となるように、流路112の反対側の端部からそれぞれ導入される。

【0091】

ここで、溶媒置換装置130は、第一溶媒用流路320および第二溶媒用流路322の内部に導入される試料に外力を付与する外力付与手段をさらに備えた構成とすることができる。外力付与手段としてはポンプを用いることができ、第一溶媒用流路320および第二溶媒用流路322に独立して設けることができる。これにより、各流路における試料の流れを対抗流とすることができるとともに、試料に印加する外力を異ならせることもできる。

【0092】

このようにすると、各溶媒Aおよび溶媒Bの拡散により、流路112中の溶媒Aおよび溶媒Bの存在比が図5(a)に示すように、図中上側の試料導入位置近

くでは溶媒Aの存在比が圧倒的に高く、図中下側の置換溶媒導入位置では溶媒Bの存在比が圧倒的に高くなる。ここで、試料中の成分310が第一溶媒用流路320を進行していくに従って、第一溶媒用流路320内の溶媒Bの濃度が高くなっていく。流路112にはフィルター324が設けられているので、成分310はフィルター324を通過せず、第一溶媒用流路320内を図中下方向に移動する。これにより、成分310は徐々に溶媒Bに取り囲まれた状態となり、溶媒を置換することができる。

【0093】

このとき、たとえば試料の導入圧力を溶媒Bの導入圧力よりも高くしておくこと、図5(b)に示すように、第一溶媒用流路320中の成分310の移動速度を速めることができ、これにより試料中の特定成分を濃縮して回収することができる。このときも図5(a)に示した例と同様、図中下方向にいくに従って、溶媒Bの存在比が高くなるので、溶媒を置換することができる。

【0094】

図6は、本実施の形態における溶媒置換装置130の構成を模式的に示す図である。第一溶媒用流路320には、図中上側に試料導入部326が設けられ、図中下側に試料回収部328が設けられる。また、第二溶媒用流路322には図中上側に溶媒排出部332が設けられ、図中下側に交換用溶媒導入部330が設けられる。図5を用いて説明したように、試料導入部326から溶媒Aおよび成分310を導入し、交換用溶媒導入部330から溶媒Bを導入して対向流とすると、成分310が第一溶媒用流路320を進行して試料回収部328に達する間に第一溶媒用流路320中における溶媒Bの存在比が徐々に高くなるので、試料回収部328において、成分310は溶媒Bに含まれた状態で回収することができる。

【0095】

本実施の形態において、構成を簡略化して、溶媒の置換および特定成分の濃縮を行うことができる。また、フィルター324は、流路112の流れ方向に沿って形成されているので、試料中の成分が詰まりにくいというメリットを有する。また、試料中の成分が第一溶媒用流路320を移動する過程において溶媒が置換

されるので、成分を交換後の溶媒で洗浄することができ、脱塩を行うこともできる。

【0096】

図18を参照して、本実施の形態において、フィルター324として高分子ゲル膜325を用いた例を説明する。ここで、溶媒置換装置130の流路112は、隔壁165aおよび隔壁165bにより第一溶媒用流路320および第二溶媒用流路322に分離されている。隔壁165aおよび隔壁165bの間には高分子ゲル膜325が設けられる。ここで、高分子ゲル膜325は、1nmサイズの孔を多数有する。現在のナノ加工技術では、1nmサイズの孔を設けることは困難である。そこで、本実施の形態の溶媒置換装置130においては、この孔を、第一溶媒用流路320および第二溶媒用流路322に連通するフィルター324として利用するものである。

【0097】

このように構成されたフィルター324によれば、試料中に含まれる1nm以下の物質のみが高分子ゲル膜325を通過することができるため、1nmより大きい成分がフィルター324を通過して第二溶媒用流路322に流出するのを阻止することができる。

【0098】

高分子ゲル膜325は、次のように調製することができる。所定の濃度の高分子ゾルを隔壁165aと隔壁165bとの間に流し込む。このとき、隔壁165aと隔壁165bとの間を被覆などで覆わない状態とし、その他の領域を疎水性の被覆で覆うようにする。このようにすれば、高分子ゾルは第一溶媒用流路320あるいは第二溶媒用流路322に溢れ出すことなく、第二溶媒用流路322に留まる。この状態で放置することにより、高分子ゾルはゲル化して高分子ゲル膜325を形成する。高分子ゲルとしては、ポリアクリルアミド、メチルセルロース、アガロースなどが例示される。

【0099】

本実施形態の分離装置により、例えば1nm程度という極めて小さなタンパク質の濃縮も可能となる。

【0100】

なお、高分子ゲル膜325以外の多孔質体として、ケイ酸ナトリウム水溶液（水ガラス）を焼結して得られる多孔質膜、また、例えば水酸化アルミニウムゾルや水酸化鉄コロイドゾルなどのコロイド粒子を焼結して得られる多孔質膜を採用してもよい。

【0101】

さらに、ナノオーダーの細孔を含むフィルターは、以下のような方法で設けることも可能である。図19および図20を参照して説明する。まず、図19（a）のように、ガラスあるいは石英などの絶縁性の基板101に流路112を形成する。次に、図19（b）に示されるように、流路112の中央付近のみが開いたフォトレジストパターン351を形成したのち、図19（c）のように、アルミニウムを蒸着法などにより蒸着させて数 μm 厚のフィルター324およびアルミニウム層352形成する。さらに、アルミニウム層352およびフォトレジストパターン351を除くことにより、図19（d）のように流路112内にアルミニウム製のフィルター324を備えた基板101が得られる。フィルター324の高さは流路112の深さと同じとする。

【0102】

続いて、図20（e）のように、電極353をフィルター324に接触させ、かつ流路112の流れの方向に沿って電極353を基板101に押し当てる。次に、図20（f）のように一方の流路に硫酸などの電解質液354を導入し、その流路端に電極を電解質液に浸すようにして配置する。電極353をプラス極、前記流路端に設けた電極をマイナス極にして電圧を印加し陽極酸化を行う。酸化は電流が停止するまで行う。その結果、図20（g）のように、アルミニウム酸化物からなるフィルター324dが得られる。そして、もう一方の流路に塩酸を導入し、酸化されずに残ったアルミニウムを溶解除去する。その後、図20（h）のように被覆180を基板101に取り付けて分離装置を得る。

【0103】

図20（g）中のアルミニウム酸化物からなるフィルター324dを拡大した図を図21に示す。図示されるように、この隔壁は、試験管状の凹部355が規

則正しく形成されたアルミニウム酸化膜である。このアルミニウム酸化膜は、0.1 nmオーダーの隙間の格子を持つことから、イオンのみを通過させることができる。これにより、非常に微小サイズのタンパク質であっても、濃縮を行うことができる。

【0104】

また、上記では、図20(f)に示されるように、一方の流路にのみ電解質液354を導入した状態で陽極酸化を行ったが、両方の流路に電解質液を導入して陽極酸化を行うと、隔壁に貫通孔を形成させることができる。こうして得られる貫通孔は1~4 nmのサイズを有するため、このような隔壁を備えた分離装置は、タンパク質の濃縮の目的に好適に用いることができる。

【0105】

図22は本発明に係る溶媒置換装置130をマイクロチップとして構成した概略構成図である。基板101上に第一溶媒用流路320および第二溶媒用流路322が形成され、これらの間にフィルター324が介在した構造となっている。フィルター324には多数の細孔が所定の間隔で形成されている。第一溶媒用流路320および第二溶媒用流路322の両端には、図23に示す形状のジョイント168a~168dが配置され、これらを介してポンプ（不図示）が接続されている。このポンプにより、第一溶媒用流路320および第二溶媒用流路322中に満たされた溶媒に外力が付与され、一定方向に流動するようになっている。なお、本実施形態では外力付与手段としてポンプを採用し、圧力により溶媒や溶媒中の成分を流動させているが、これ以外の外力付与手段を採用することももちろん可能である。たとえば、流路に電圧を印加する等の方法を採用することもできる。この場合は、ジョイントをたとえば図24のような構造とする。

【0106】

図25に、図22に示したように構成された溶媒置換装置130のフィルター324の詳細図を示す。基板101上に第一溶媒用流路320および第二溶媒用流路322が形成され、これらの間にフィルター324が形成されている。

【0107】

(第四の実施の形態)

図 7 は、本発明の第四の実施の形態における溶媒置換装置 1 3 0 の構成を示す図である。この手法は、濃縮対象の特定成分が帯電している場合に効果的に用いることができる。本実施の形態においても、溶媒置換装置 1 3 0 は、マイクロチップとすることができる。

【0 1 0 8】

流路 1 1 2 には電極 3 3 4 が設けられる。電極 3 3 4 は、濃縮対象の特定成分 3 3 6 と反対の電荷に帯電される。たとえば、タンパク質や DNA 等の分子を濃縮対象とする場合、これらの分子は一般的にマイナスに帯電している。したがって、この場合電極 3 3 4 をプラスに帯電させ、この状態で流路 1 1 2 に試料を流す。このようにすると、図 7 (a) に示すように、試料中の成分 3 3 6 は電極 3 3 4 表面に付着し、溶媒 A は流路 1 1 2 を流れていく。これにより、電極 3 3 4 表面に成分 3 3 6 を電極 3 3 4 近傍で濃縮することができる。

【0 1 0 9】

この後、図 7 (b) に示すように、溶媒 B を供給する。このとき、電極 3 3 4 をプラスに帯電させた状態を保っておくと、成分 3 3 6 は電極 3 3 4 表面に付着したままで、成分 3 3 6 表面に付着した溶媒 A やその他の不要な成分のみを洗い流すことができる。

【0 1 1 0】

溶媒 B で十分な洗浄を行った後、図 7 (c) に示すように電極 3 3 4 への電圧の印加を停止または反転させることにより、電極 3 3 4 に付着していた成分 3 3 6 が電極 3 3 4 から遊離し、溶媒 B とともに流路 1 1 2 から流出する。

【0 1 1 1】

図 8 は、図 7 に示した溶媒置換装置 1 3 0 の断面図を示す図である。電極 3 3 4 には基板 1 0 1 背面に設けられた配線 3 3 8 が接続され、これにより電圧の印加を行うことができる。また、溶媒置換装置 1 3 0 には、被覆部材 3 4 0 が設けられている。

【0 1 1 2】

本実施の形態において、電極 3 3 4 は、たとえば以下のようにして作製することができる。図 9 は、本実施の形態における溶媒置換装置 1 3 0 の製造方法を示

す工程断面図である。まず、電極の装着部分を含む金型 173 を用意する (図 9 (a))。つづいて、金型 173 に電極 334 を設置する (図 9 (b))。電極 334 の材料としては、たとえば Au、Pt、Ag、Al、Cu 等を用いることができる。次に、金型 173 上に被覆用金型 179 をセットして電極 334 を固定し、基板 101 となる樹脂 177 を金型 173 内に射出し、成型する (図 9 (c))。樹脂 177 としては、たとえば PMMA を用いることができる。

【0113】

このようにして、成形された樹脂 177 を金型 173 および被覆用金型 179 から外すと、流路 112 が形成された基板 101 が得られる (図 9 (d))。電極 334 表面の不純物をアッシングにより除去し、電極 334 を基板 101 裏面に露出させる。つづいて、基板 101 の裏面に金属膜を蒸着等することにより配線 338 を形成する (図 9 (e))。以上のようにして、流路 112 中に電極 334 を設けることができる。このようにして形成された電極または配線 338 は、外部電源 (不図示) に接続され、電圧を印加することができるようになっている。

【0114】

また、電極 334 は、第二の実施の形態で説明したのと同様、図 28 に示すような流路中に設けることもできる。これにより、各種溶媒や他の成分の混合を防ぎ、精度のよい濃縮および溶媒の置換を行うことができる。

【0115】

また、流路 112 に設ける電極 334 は、図 10 に示すような複数の柱状体を含む構成とすることもできる。図 10 (a) は流路 112 の斜断面図、図 10 (b) および図 10 (c) はこの断面図である。この場合も、電極 334 は、上述したのと同様にして作成することができる。電極 334 を複数の柱状体により構成することにより、表面積を広く取ることができ、これにより、多くの成分 336 を電極 334 表面に付着させることができる。図 10 (b) および図 10 (c) に示すように、各電極 334 a ~ 334 d にはそれぞれ配線 342 a ~ 342 d が接続され、これにより複数の電極 334 a ~ 334 d は、独立して制御される。まず、図 10 (b) に示すように全ての電極 334 a ~ 334 d を成分 336

と逆の極性に帯電させて多くの成分 336 を電極 334 a ~ 334 d 表面に付着させる。その後、図 10 (c) に示したように、たとえば電極 334 b のみ成分 310 と逆の極性に帯電させて他の電極 334 a、電極 334 c、および電極 334 d を成分 310 と同じ極性に帯電させると、各電極 334 a ~ 334 d に付着していた成分 310 が全て電極 334 b に集結されるので、成分 336 をより高濃度に濃縮することができる。

【0116】

さらに、流路 112 に設ける電極 334 は、図 11 に示すような複数の緩やかな山状形状を有する突起体を含む構成とすることもできる。図 11 (a) は流路 112 の斜面図、図 11 (b) は、この上面図である。このような形状とすると隣接する電極間の相互作用を低減することができ、各電極に効率よく成分 336 を収集することができるので好ましい。

【0117】

さらに、電極 334 は、図 29 に示すように設けることもできる。図 29 (a) に示すように、試料が通過できる程度の間隔 333 a が設けられた電極板 333 を、流路 112 の進行方向における間隔を D として複数配置することができる。このとき、各電極板 333 は、間隔 D が、流路 112 の幅 W より広く、より好ましくは流路 112 の幅の 2 倍以上となるように配置される。このようにすれば、電極 334 間の電気力線の影響で、各電極板 333 間の間に試料が入り込めないという現象を防ぐことができる。なお、電極板 333 に設ける隙間 333 a は、試料が充分通過できる程度の大きさに形成される。さらに、図 29 (b) に示すように、試料の電荷と反対の極性に帯電される電極 334 の間に、電極 334 の対向電極 335 を設けた構成とすることもできる。これにより、試料は対向電極 335 の両側にある電極 334 のいずれかに向かって進行するので、電極 334 への試料の付着量を増加することができる。

【0118】

本実施の形態においても、特定成分を電極 334 表面に付着させて濃縮させた状態で、溶媒を置換することができる。また、特定成分を電極 334 に付着させた状態で置換用の溶媒で特定成分を洗浄することもできるので、脱塩処理を行う

こともできる。

【0119】

以上の実施の形態において説明した濃縮装置および溶媒置換装置は、MALDI-TOFMS測定を行うための前処理を行うために用いることができる。以下、タンパク質のMALDI-TOFMS用試料調製および測定を行う例を説明する。

【0120】

MALDI-TOFMS測定により、測定対象のタンパク質の詳細な情報を得るためには、タンパク質を、1000Da程度まで低分子化する必要がある。

【0121】

まず、測定対象のタンパク質が分子内ジスルフィド結合を有する場合、DTT（ジチオスレイトール）等の還元試薬を含むアセトニトリル等の溶媒中で還元反応を行う。こうすることにより、次の分解反応が効率よく進行する。なお、還元後、チオール基をアルキル化等により保護し、再び酸化するのを抑制することが好ましい。本実施の形態におけるマイクロチップは、このような反応を行った後に、アセトニトリル等の溶媒をリン酸バッファーや蒸留水等に置換する際に用いることができる。

【0122】

次に、トリプシン等のタンパク質加水分解酵素を用いて還元処理されたタンパク質分子の低分子化処理を行う。低分子化はリン酸バッファー等の緩衝液中で行われるため、反応後、トリプシンの除去や脱塩等の処理を行う。その後、タンパク質分子をMALDI-TOFMS用の基質と混合し、乾燥処理を行う。

【0123】

ここで、MALDI-TOFMS用の基質は、測定対象物質に応じて適宜選択されるが、たとえば、シナピン酸、 α -CHCA（ α -シアノ-4-ヒドロキシ桂皮酸）、2,5-DHB（2,5-ジヒドロキシ安息香酸）、2,5-DHBおよびDHBs（5-メトキシサリチル酸）の混合物、HABA（2-（4-ヒドロキシフェニルアゾ）安息香酸）、3-HPA（3-ヒドロキシピコリン酸）、ジスラノール、THAP（2,4,6-トリヒドロキシアセトフェノン）、I

AA (トランス-3-インドールアクリル酸)、ピコリン酸、ニコチン酸等を用いることができる。

【0124】

本実施の形態におけるマイクロチップは、基板上に形成することができ、基板の上流に分離装置等を、また下流に乾燥装置等を形成しておくことにより、基板をMALDI-TOFMS装置にそのままセットするようにすることもできる。このようにすれば、目的とする特定成分の分離、前処理、乾燥、および構造解析を一枚の基板上で行うことが可能となる。

【0125】

乾燥後の試料をMALDI-TOFMS装置にセットし、電圧を印加し、たとえば337nmの窒素レーザー光を照射し、MALDI-TOFMS分析を行う。

【0126】

ここで、本実施形態で用いる質量分析装置について簡単に説明する。図16は、質量分析装置の構成を示す概略図である。図16において、試料台上に乾燥試料が設置される。そして、真空下で乾燥試料に波長337nmの窒素ガスレーザーが照射される。すると、乾燥試料はマトリックスとともに蒸発する。試料台は電極となっており、電圧を印可することにより、気化した試料は真空中を飛行し、リフレクター検知器、リフレクター、およびリニア検知器を含む検出部において検出される。

【0127】

図17は、本実施の形態の濃縮装置または溶媒置換装置を含む質量分析システムのブロック図である。このシステムは、試料1001について、夾雑物のある程度除去する精製1002、不要成分1004を除去する分離1003、分離した試料の前処理1005、前処理後の試料の乾燥1006、の各ステップを実行する手段を備えている。これらのステップを経て、質量分析による同定1007を行う。また、精製1002から乾燥1006までのステップを一枚のマイクロチップ1008上で行うことができる。

【0128】

ここで、本実施の形態のマイクロチップは、前処理1005のステップの一部を実行する手段に対応している。

【0129】

このように、本実施の形態の質量分析システムでは、試料を一枚のマイクロチップ1008上で連続的に処理することにより、微量の成分についても損出が少ない方法で効率よく確実に同定を行うことが可能となる。

【0130】

以上、本発明を実施形態に基づき説明した。これらの実施形態は例示であり、各構成要素や各製造工程の組合せにいろいろな変形例が可能なこと、またそうした変形例も本発明の範囲にあることは当業者に理解されるところである。

【0131】

なお、第一の実施の形態および第二の実施の形態におけるフィルター304も、第三の実施の形態において説明したのと同様の製法を用いることにより、アルミニウム酸化物、ケイ酸ナトリウム水溶液（水ガラス）やコロイド粒子を焼結して得られる多孔質膜、高分子ゾルをゲル化して得られる高分子ゲル膜により構成することができる。

【0132】

【発明の効果】

以上説明したように本発明によれば、試料中の特定成分を濃縮して高濃度で回収する技術を提供することができる。本発明によれば、試料中の特定成分を濃縮した状態で溶媒を置換する技術を提供することができる。本発明によれば、試料中の特定成分を濃縮した状態で試料に含まれる塩類等の不要成分を除去する技術を提供することができる。本発明によれば、これらの処理をマイクロチップ上で行う技術を提供することができる。

【図面の簡単な説明】

【図1】

本発明の実施の形態における濃縮装置の一部を示す図である。

【図2】

本発明の実施の形態における濃縮装置の一部を示す図である。

【図 3】

本発明の実施の形態における疎水領域の一例を示す図である。

【図 4】

濃縮装置の他の例を示す図である。

【図 5】

本発明の実施の形態における溶媒置換装置の構成を示す図である。

【図 6】

本発明の実施の形態における溶媒置換装置の構成を模式的に示す図である。

【図 7】

本発明の実施の形態における溶媒置換装置の構成を示す図である。

【図 8】

図 7 に示した溶媒置換装置の断面図を示す図である。

【図 9】

本発明の実施の形態における溶媒置換装置の製造方法を示す工程断面図である。

【図 1 0】

電極の他の例を示す図である。

【図 1 1】

電極の他の例を示す図である。

【図 1 2】

基板に形成されたマイクロチップを示す図である。

【図 1 3】

本発明の実施の形態における濃縮装置の製造方法を説明する工程図である。

【図 1 4】

本発明の実施の形態における濃縮装置の製造方法を説明する工程図である。

【図 1 5】

本発明の実施の形態における濃縮装置の製造方法を説明する工程図である。

【図 1 6】

質量分析装置の構成を示す概略図である。

【図 17】

本実施の形態における分離装置または溶媒置換装置を含む質量分析システムのブロック図である。

【図 18】

フィルターとして高分子ゲル膜を用いた例を示す図である。

【図 19】

フィルターの製造方法を示す工程図である。

【図 20】

フィルターの製造方法を示す工程図である。

【図 21】

図 19 および図 20 に示す製造方法により製造されたフィルターを示す図である。

【図 22】

本発明に係る溶媒置換装置をマイクロチップとして構成した概略構成図である。

【図 23】

ジョイントの構造を示す図である。

【図 24】

ジョイントの他の例を示す図である。

【図 25】

図 22 に示したように構成された溶媒置換装置のフィルターの詳細図である。

【図 26】

図 1 に示した疎水領域の一例を示す上面図である。

【図 27】

図 1 に示した廬液排出流路の一例を示す図である。

【図 28】

本発明の実施の形態における濃縮装置の一例を示す図である。

【図 29】

電極の他の例を示す図である。

【符号の説明】

- 100 濃縮装置
- 101 基板
- 105 柱状体
- 112 流路
- 130 溶媒置換装置
- 155 ポジフォトレジスト
- 168a～168d ジョイント
- 165a 隔壁
- 165b 隔壁
- 173 金型
- 177 樹脂
- 179 被覆用金型
- 180 被覆
- 183 カリックスアレーン電子ビームネガレジスト
- 185 シリコン酸化膜
- 187 シリコン熱酸化膜
- 189 被覆
- 300 試料導入流路
- 302 廬液排出流路
- 303 溶媒導入流路
- 304 フィルター
- 306 疎水領域
- 306a 疎水部
- 307 疎水領域
- 308 試料回収部
- 310 成分
- 312 流入停止部
- 313 試料導入部

3 1 4 試料回収部
3 1 6 廬液排出部
3 1 8 溶媒導入部
3 2 0 第一溶媒用流路
3 2 2 第二溶媒用流路
3 2 4 フィルター
3 2 4 d フィルター
3 2 5 高分子ゲル膜
3 2 6 試料導入部
3 2 8 試料回収部
3 3 0 交換用溶媒導入部
3 3 2 溶媒排出部
3 3 3 電極板
3 3 3 a 隙間
3 3 4 電極
3 3 4 a ~ 3 0 4 d 電極
3 3 5 対向電極
3 3 6 特定成分
3 3 8 配線
3 4 0 被覆部材
3 4 1 キャピラリ
3 4 2 a ~ 3 4 2 d 配線
3 4 4 呼び水注入口
3 4 8 流体スイッチ
3 5 0 被覆部材
3 5 1 フォトレジストパターン
3 5 2 アルミニウム層
3 5 3 電極
3 5 4 電解質液

3 5 5 凹部

3 6 0 リザーバ

1 0 0 1 試料

1 0 0 2 精製

1 0 0 3 分離

1 0 0 4 不要成分

1 0 0 5 前処理

1 0 0 6 乾燥

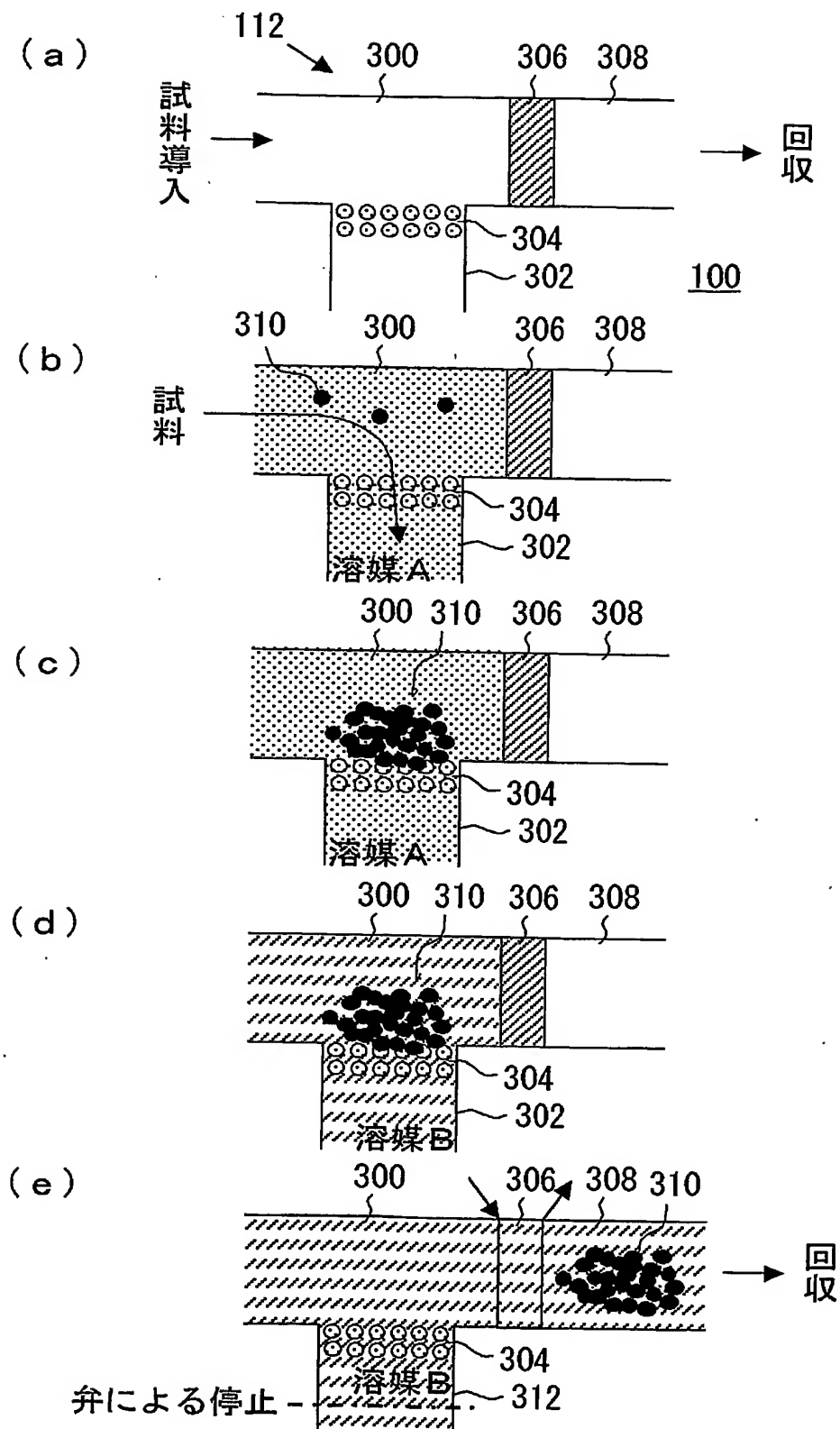
1 0 0 7 質量分析による同定

1 0 0 8 マイクロチップ

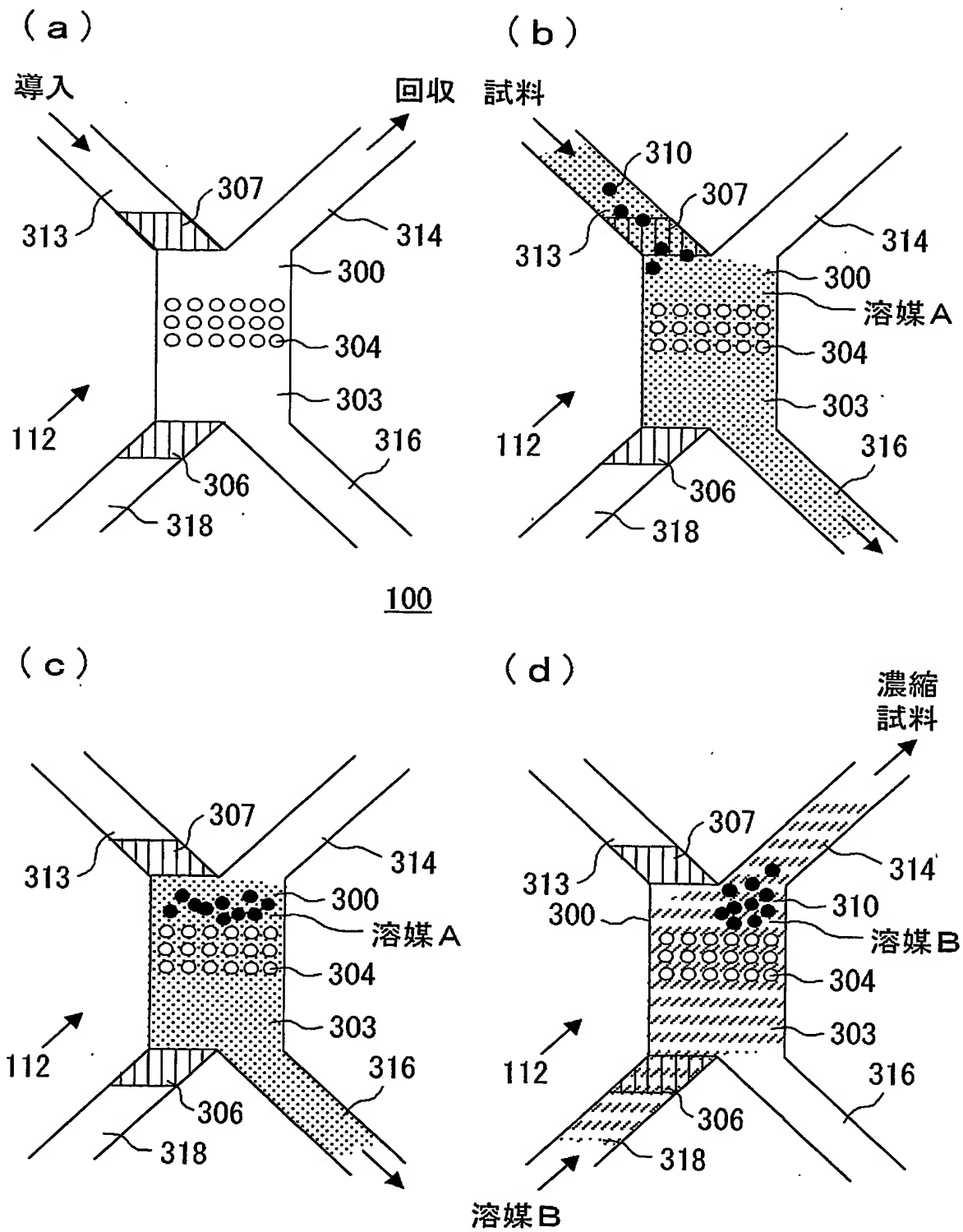
【書類名】

図面

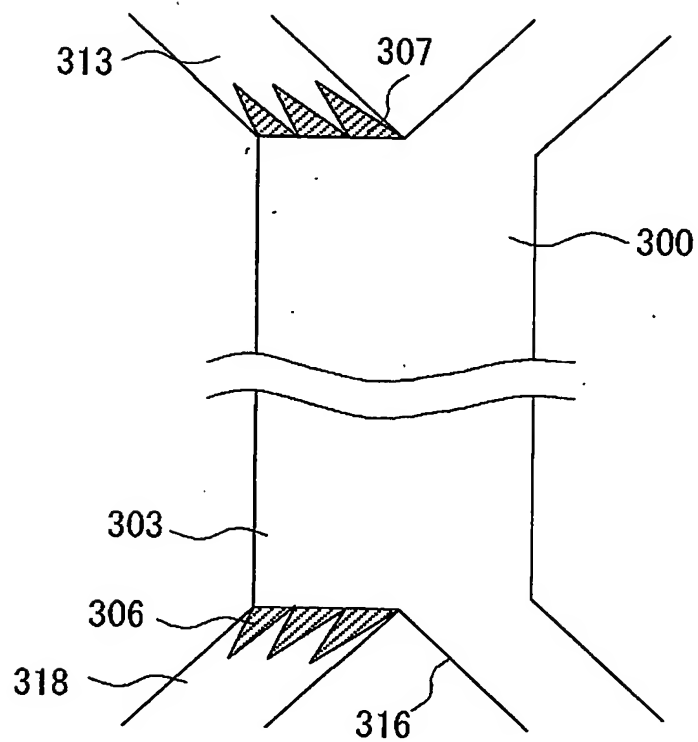
【図 1】



【図 2】

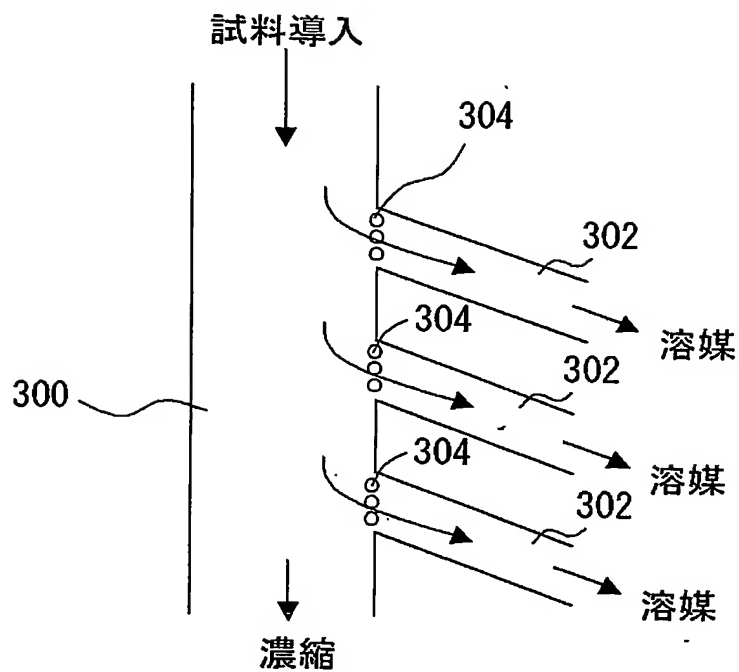


【図 3】

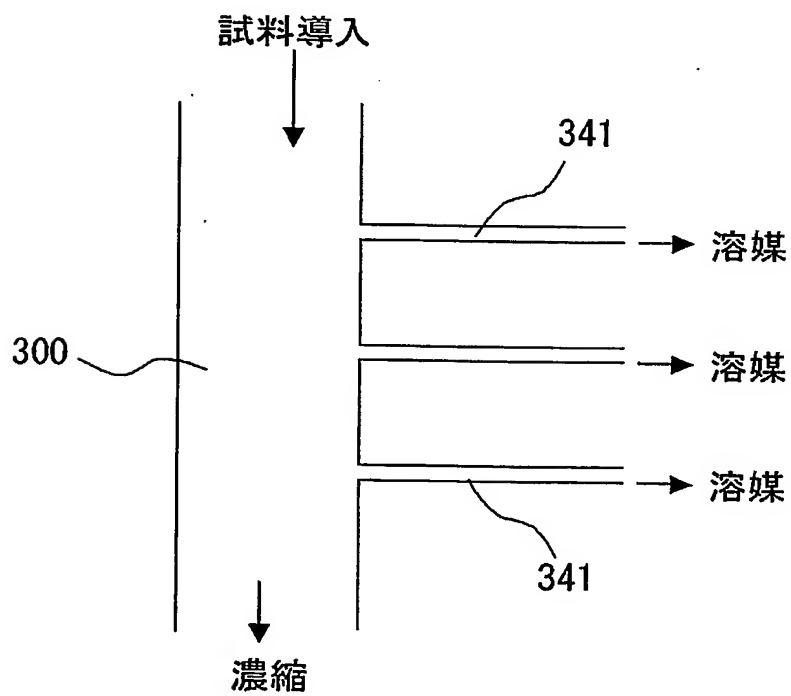


【図 4】

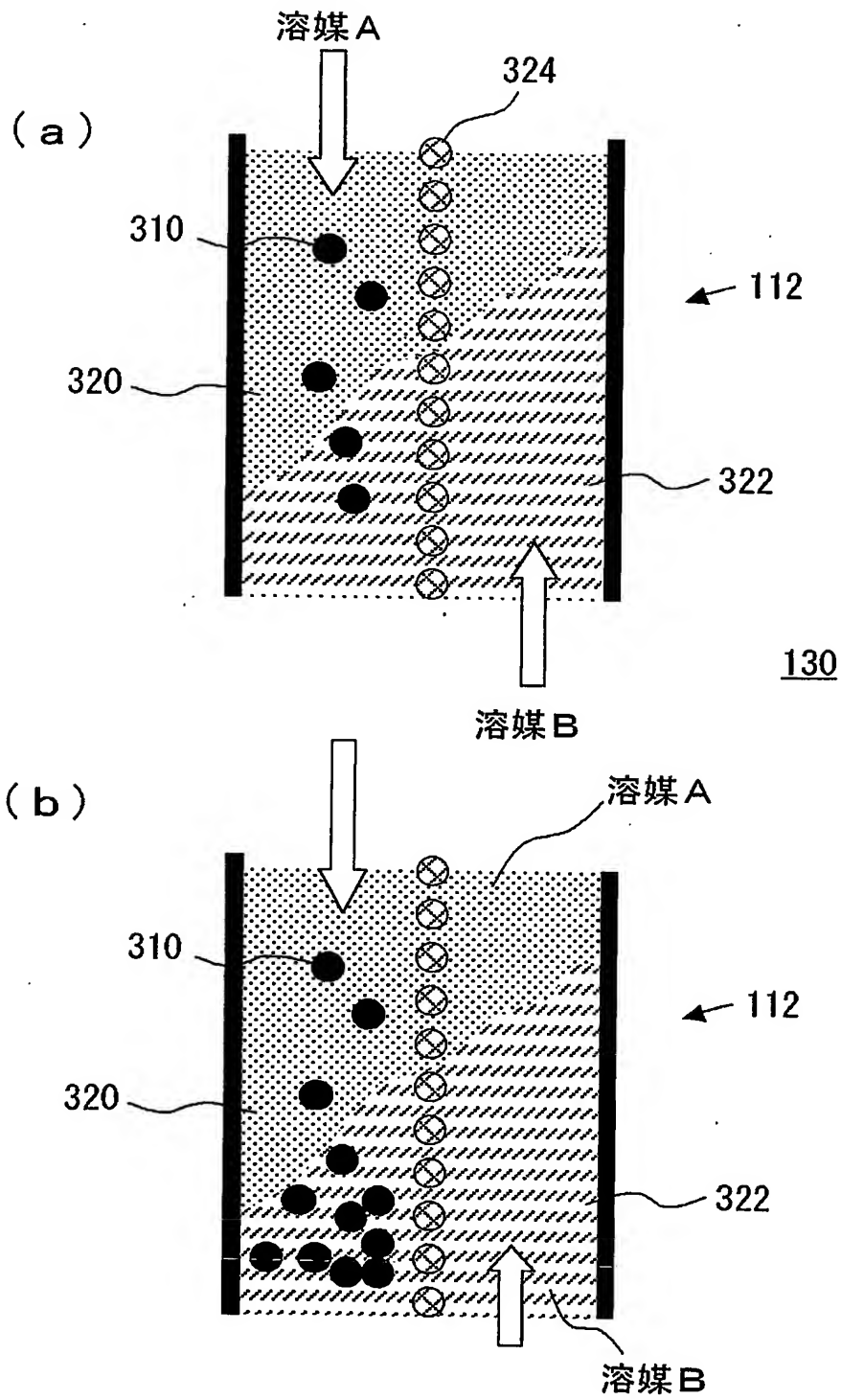
(a)



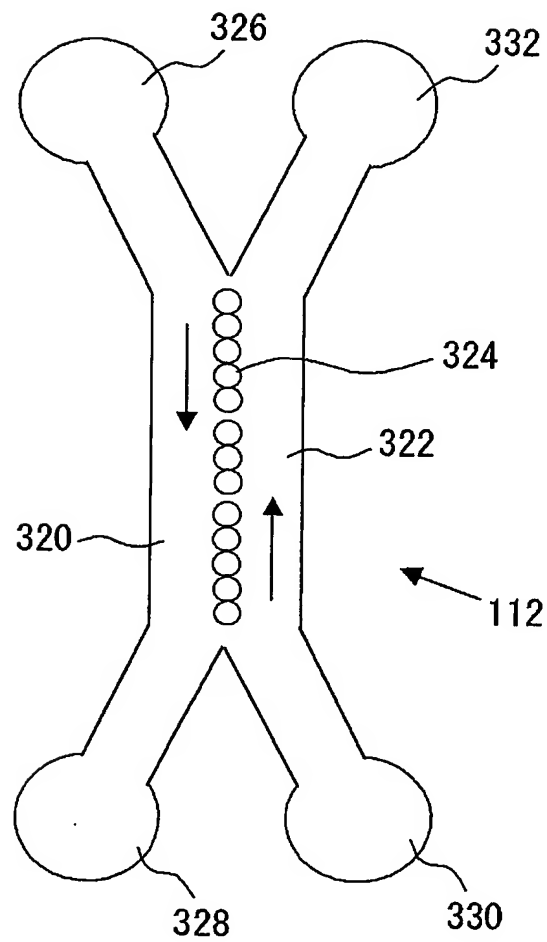
(b)



【図 5】

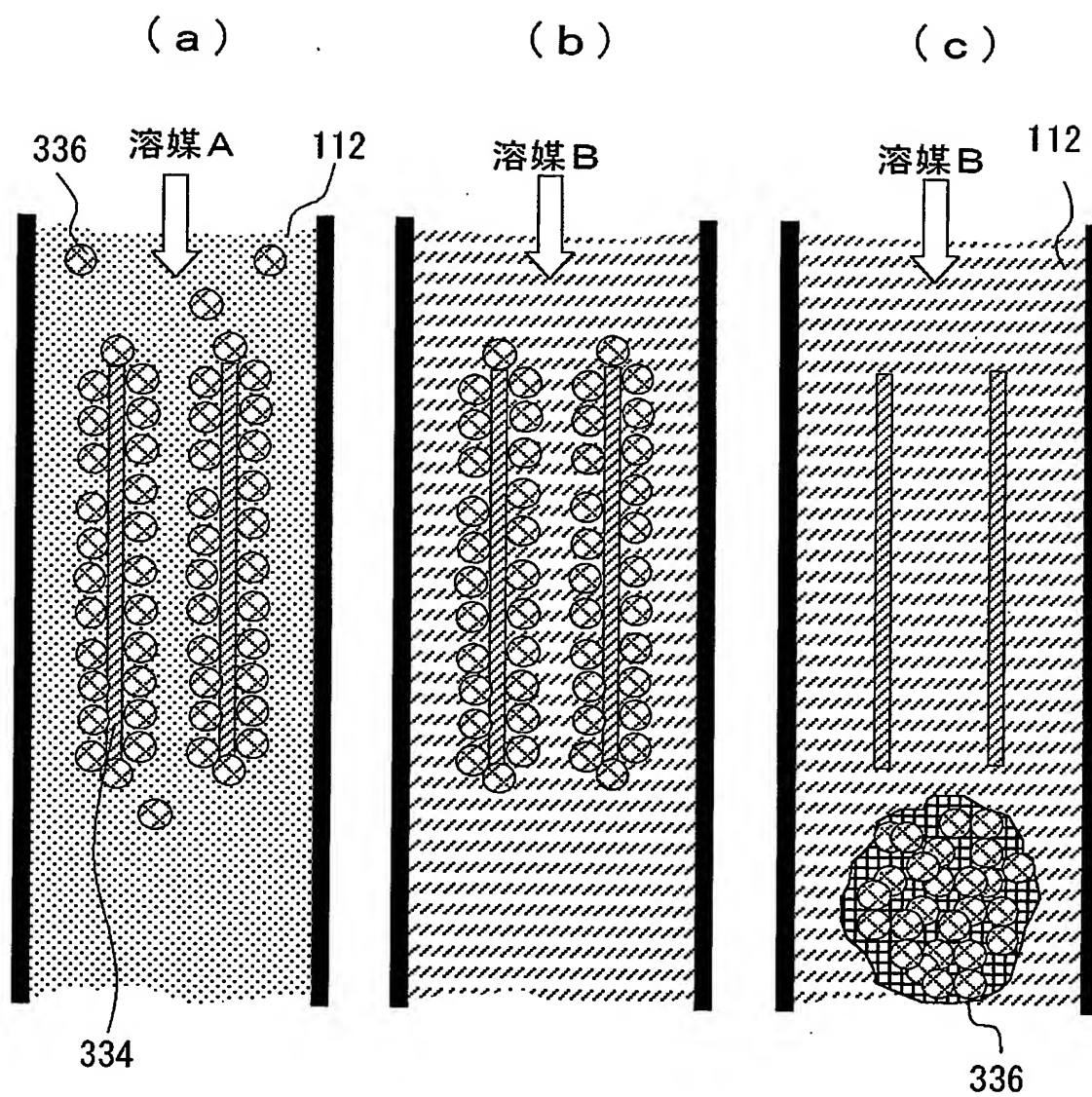


【図 6】



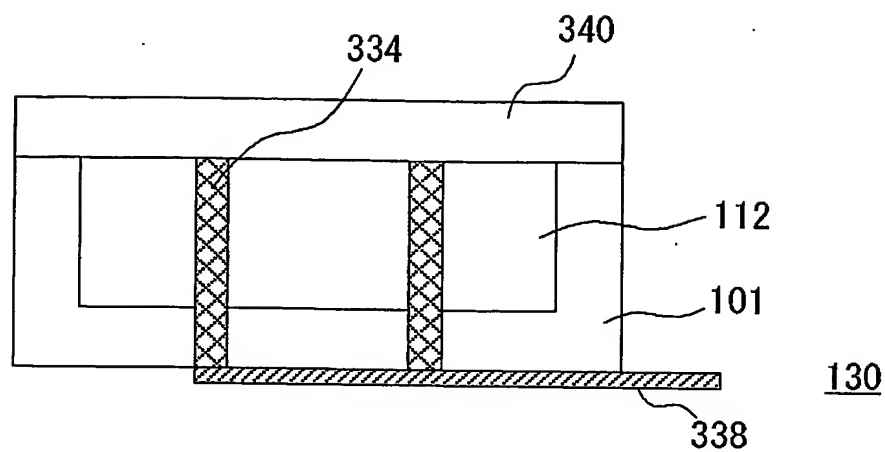
130

【図 7】

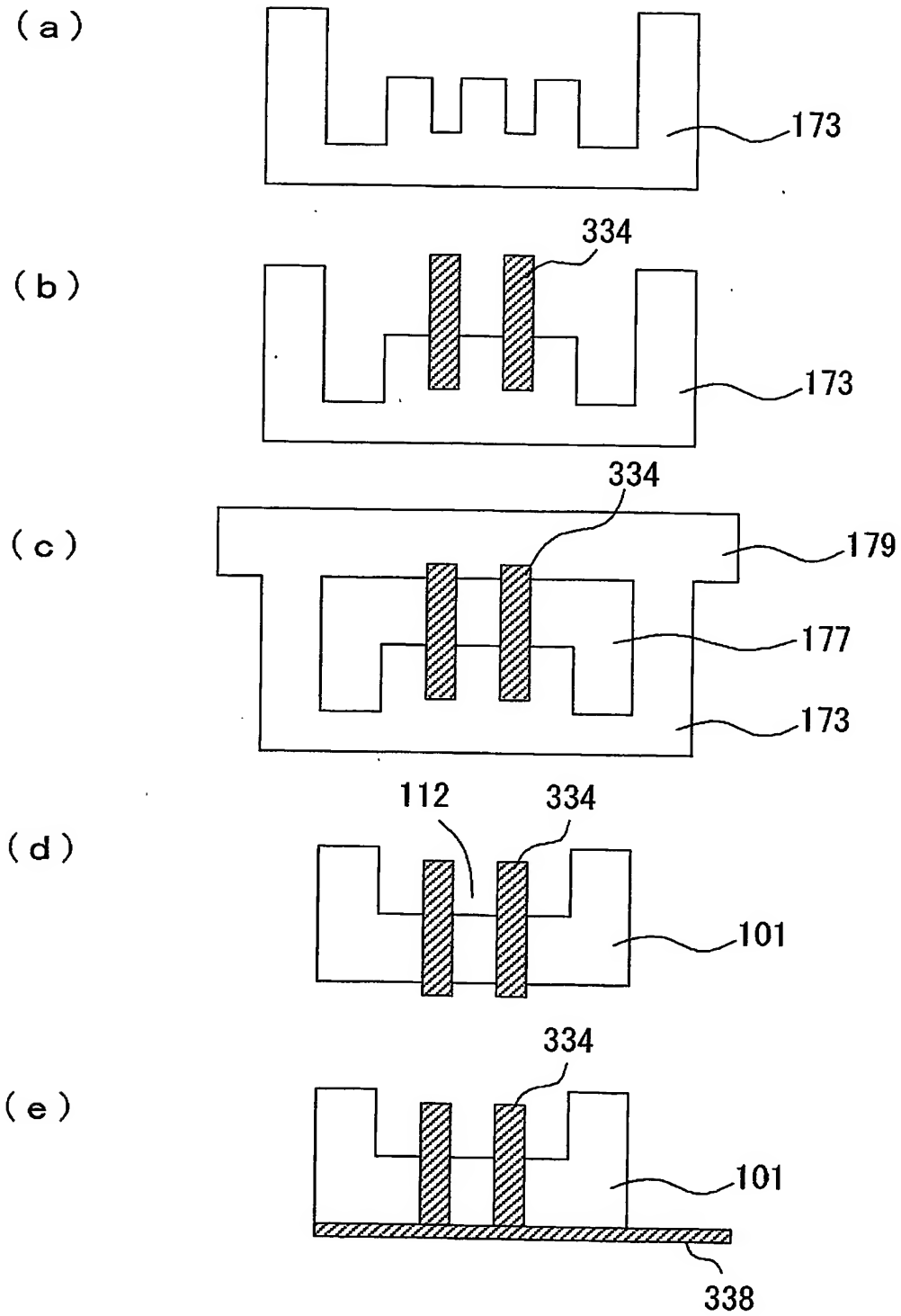


130

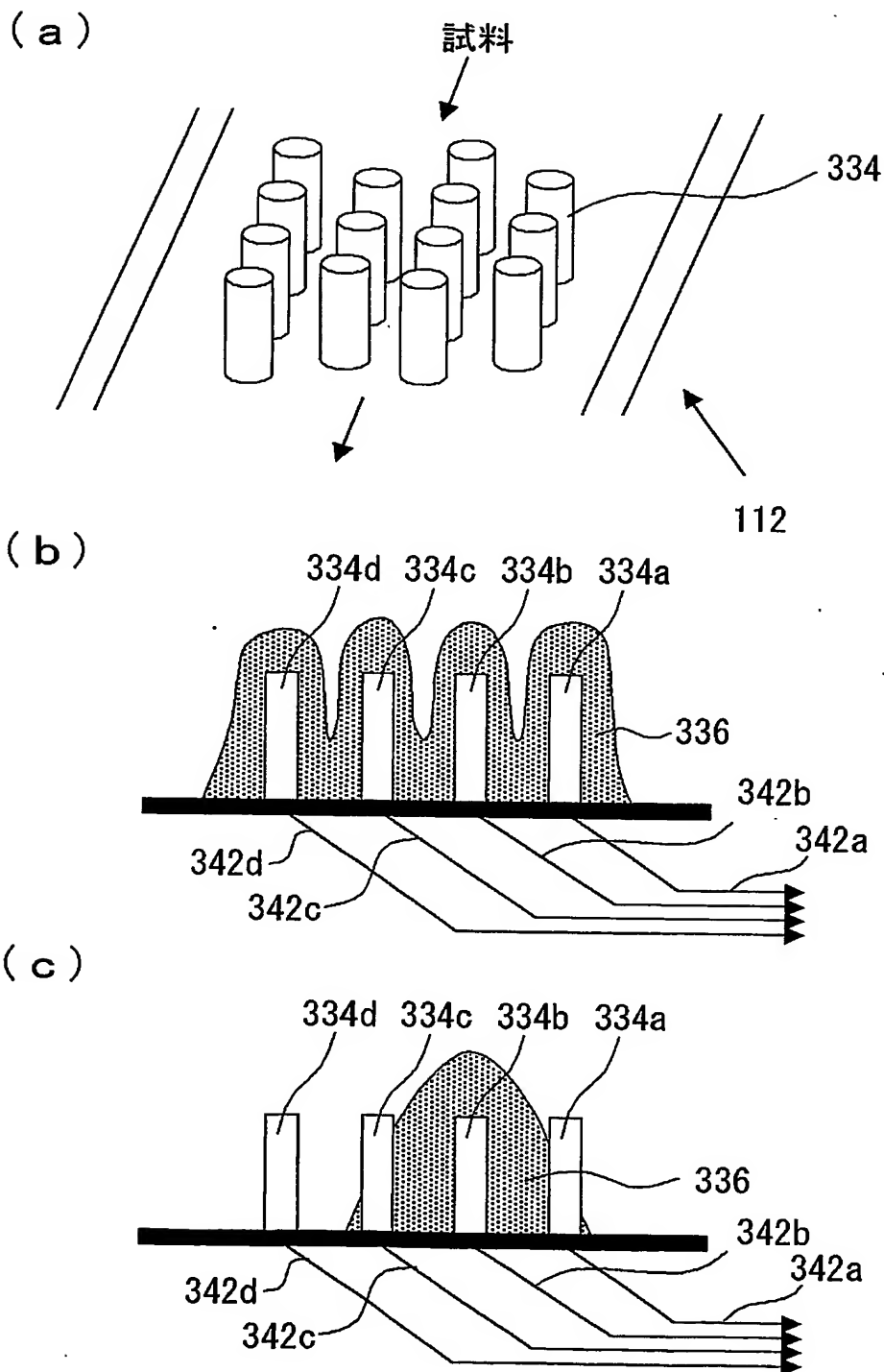
【図 8】



【図 9】

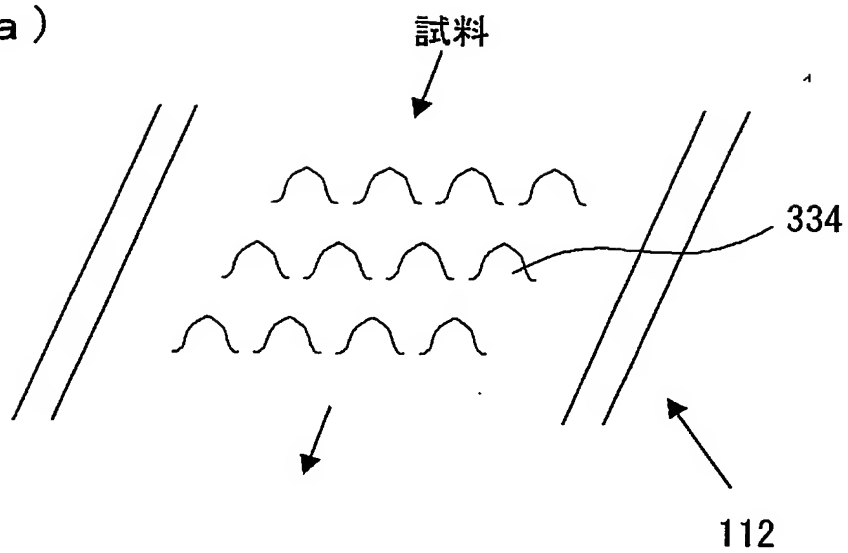


【図 10】

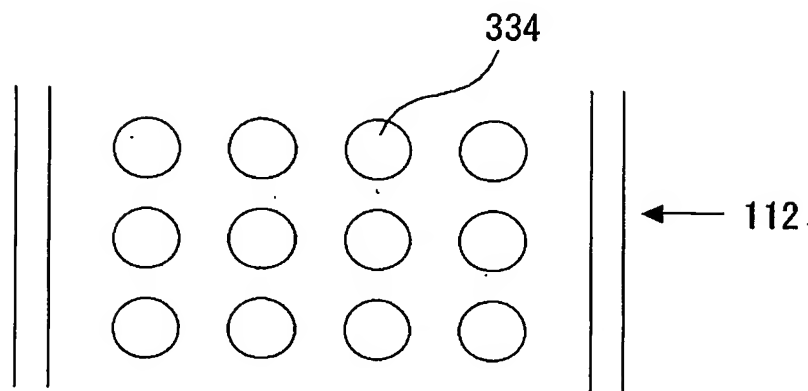


【図 11】

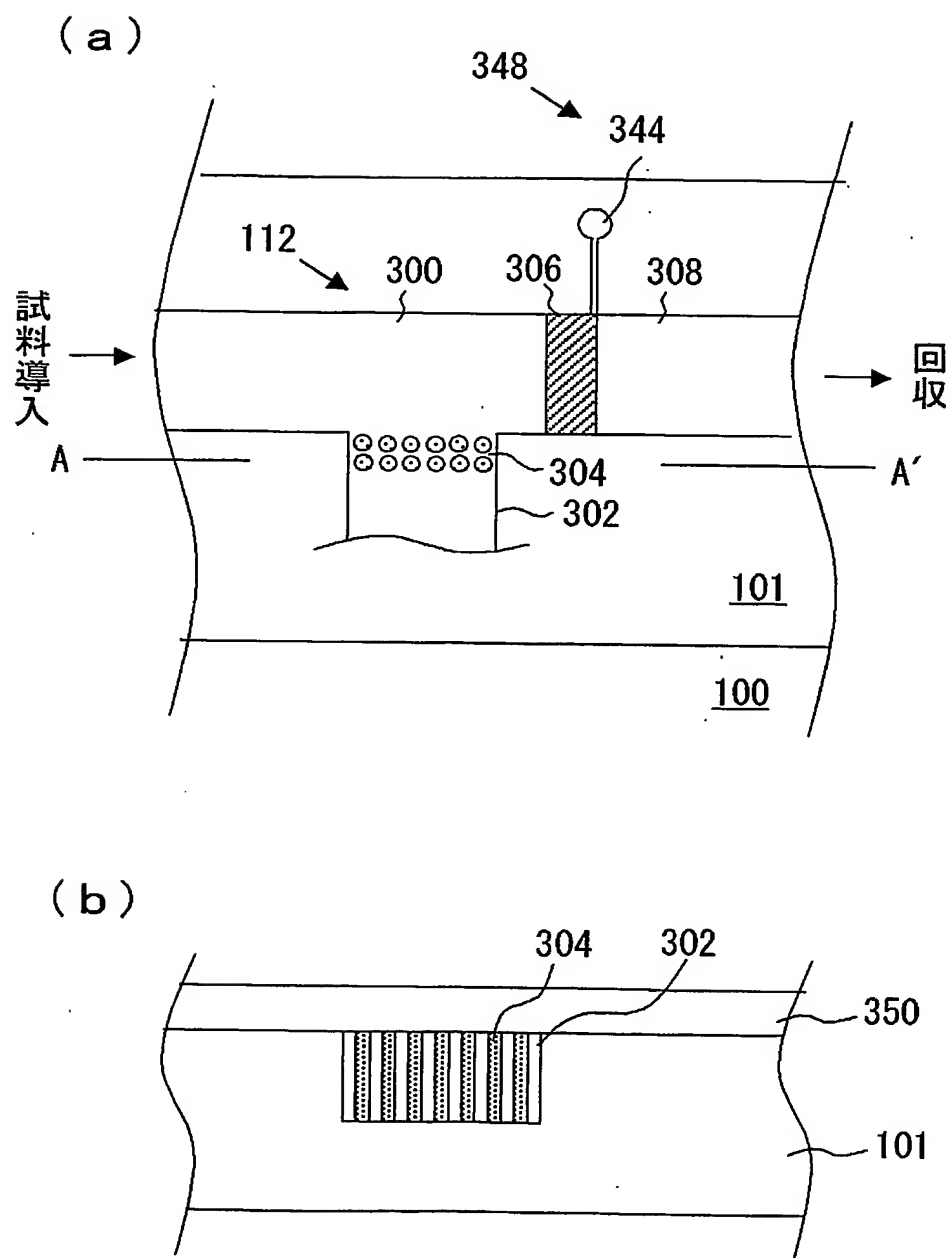
(a)



(b)

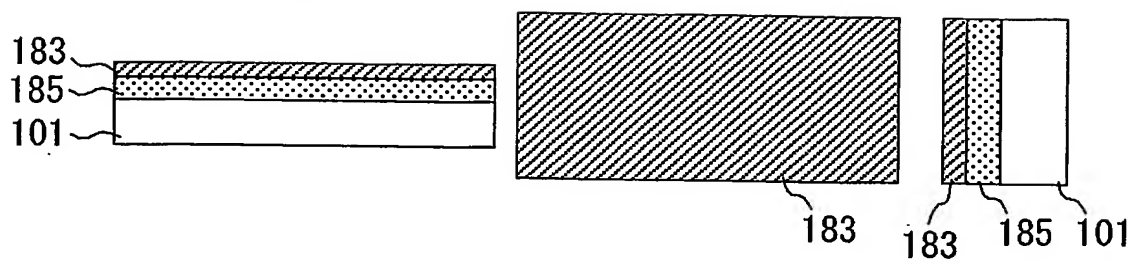


【図 12】

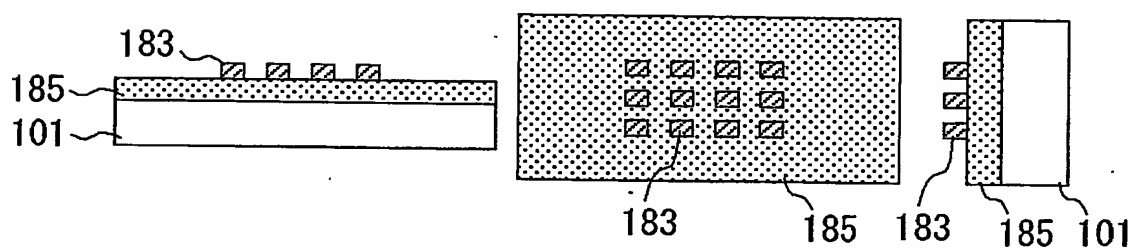


【図 13】

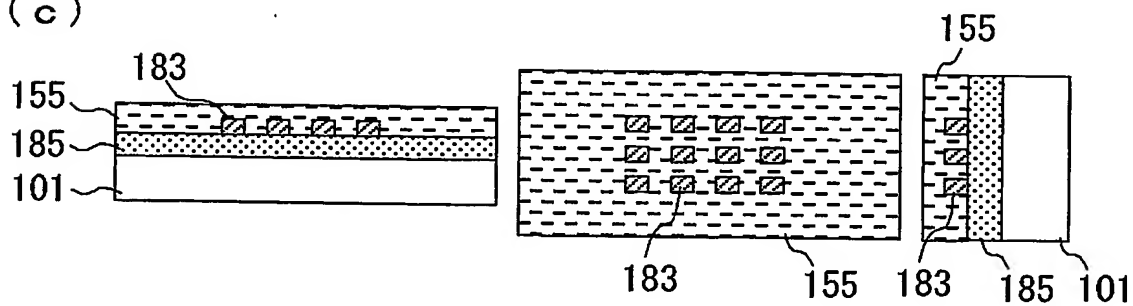
(a)



(b)

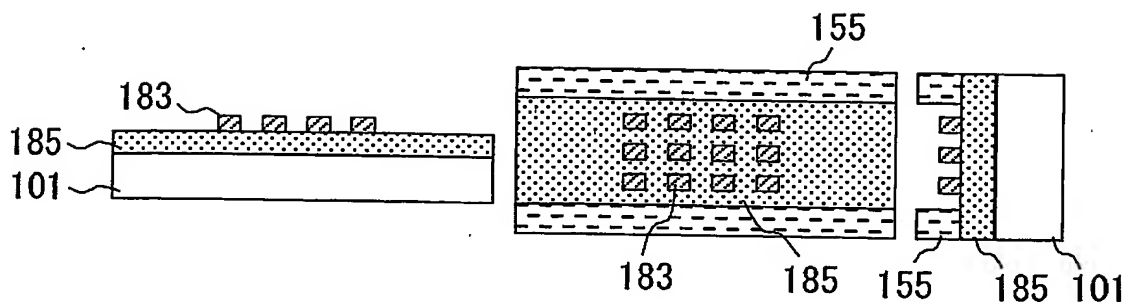


(c)

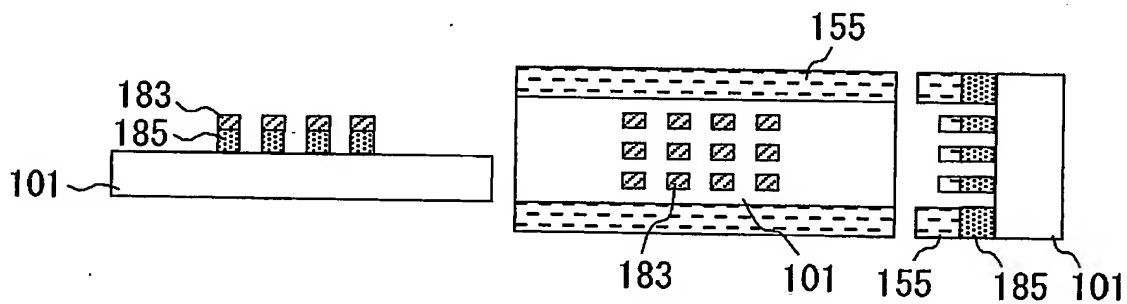


【図 14】

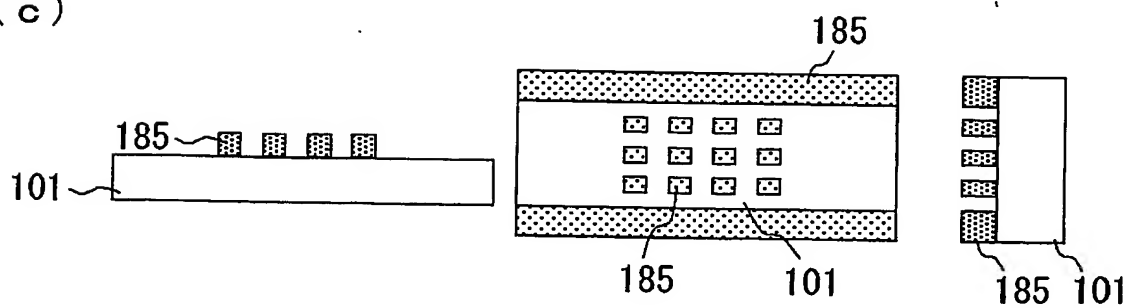
(a)



(b)

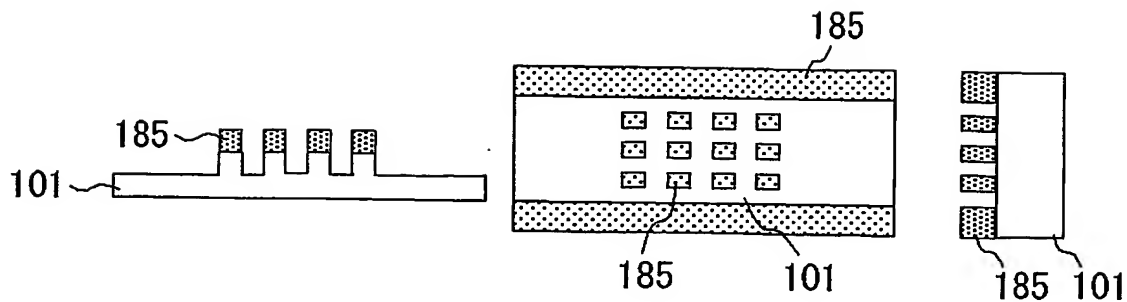


(c)

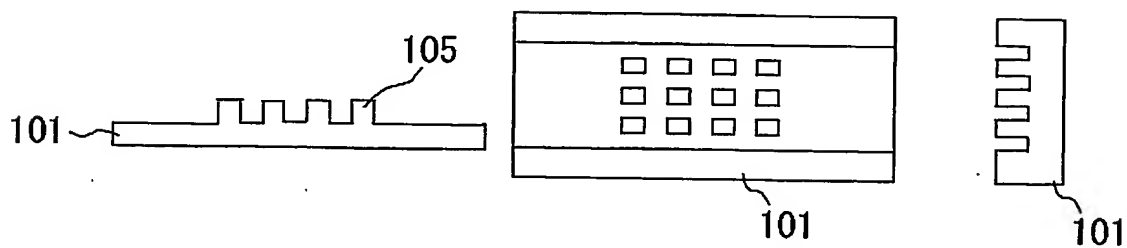


【図 15】

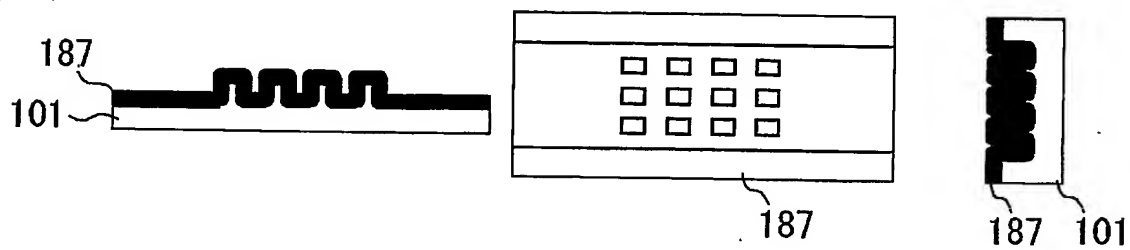
(a)



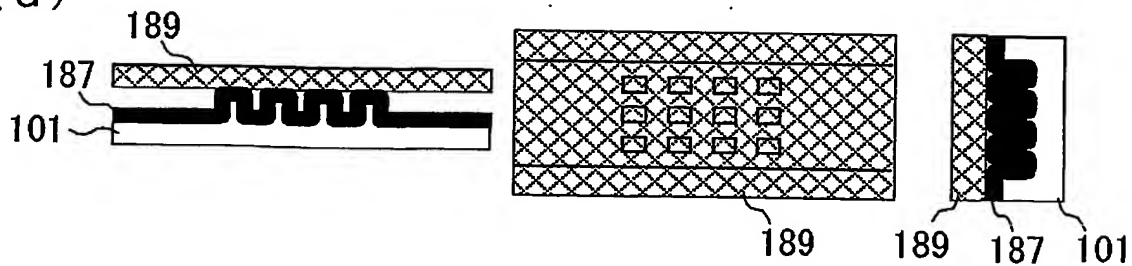
(b)



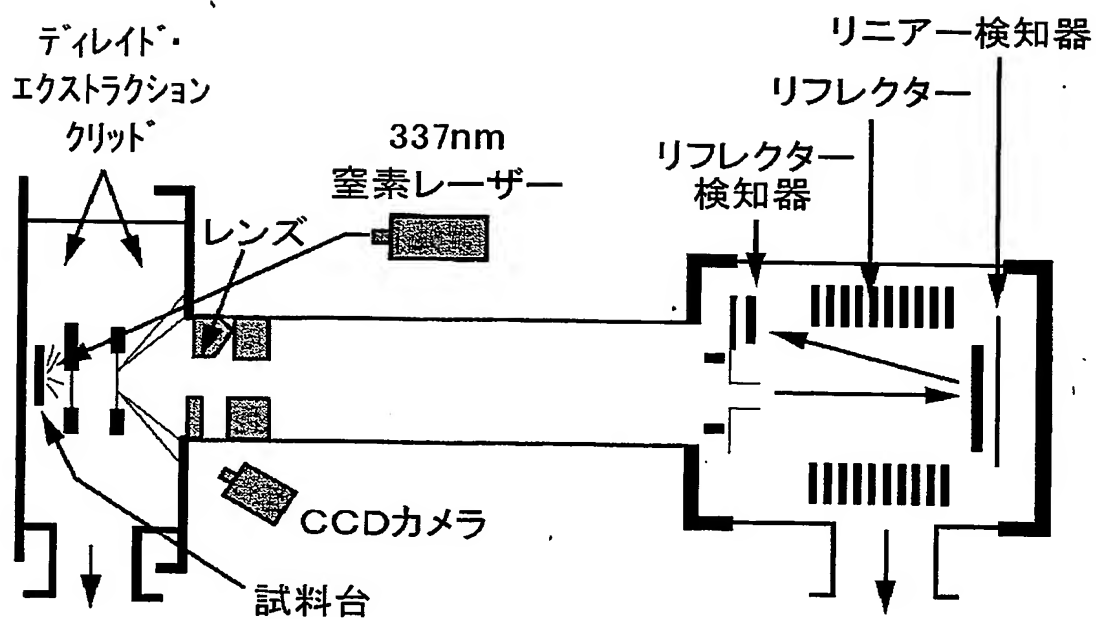
(c)



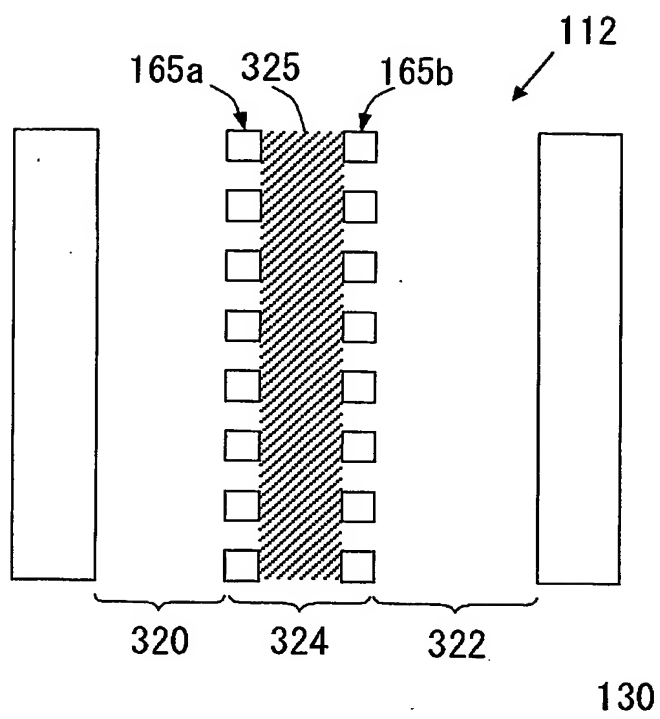
(d)



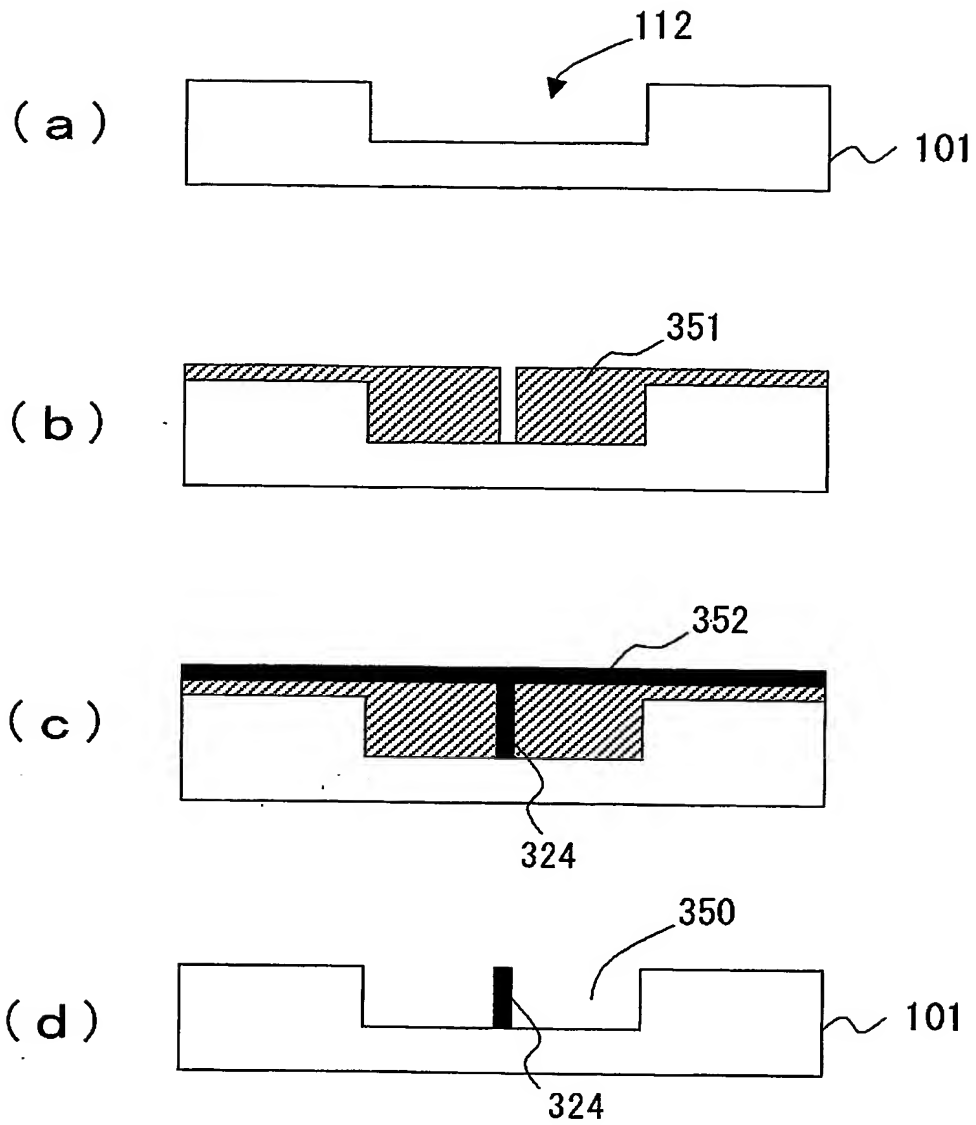
【図16】



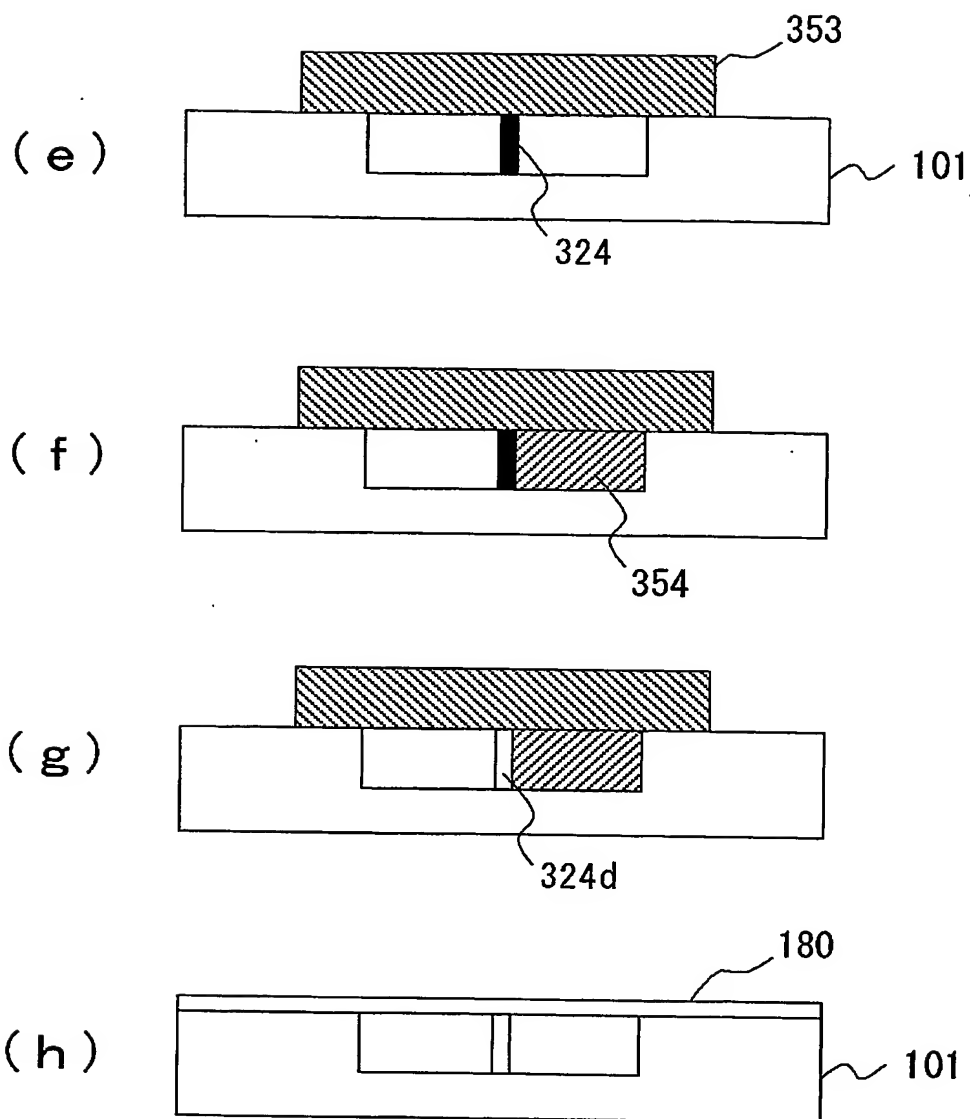
【図 1 8】



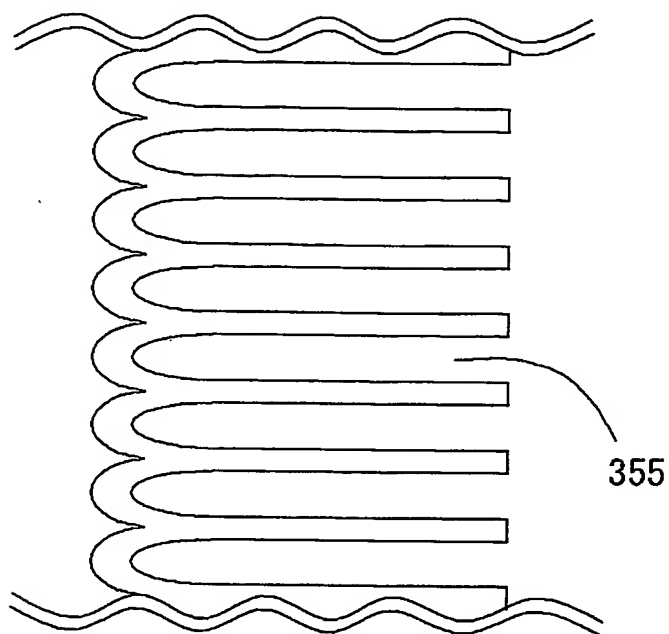
【図 19】



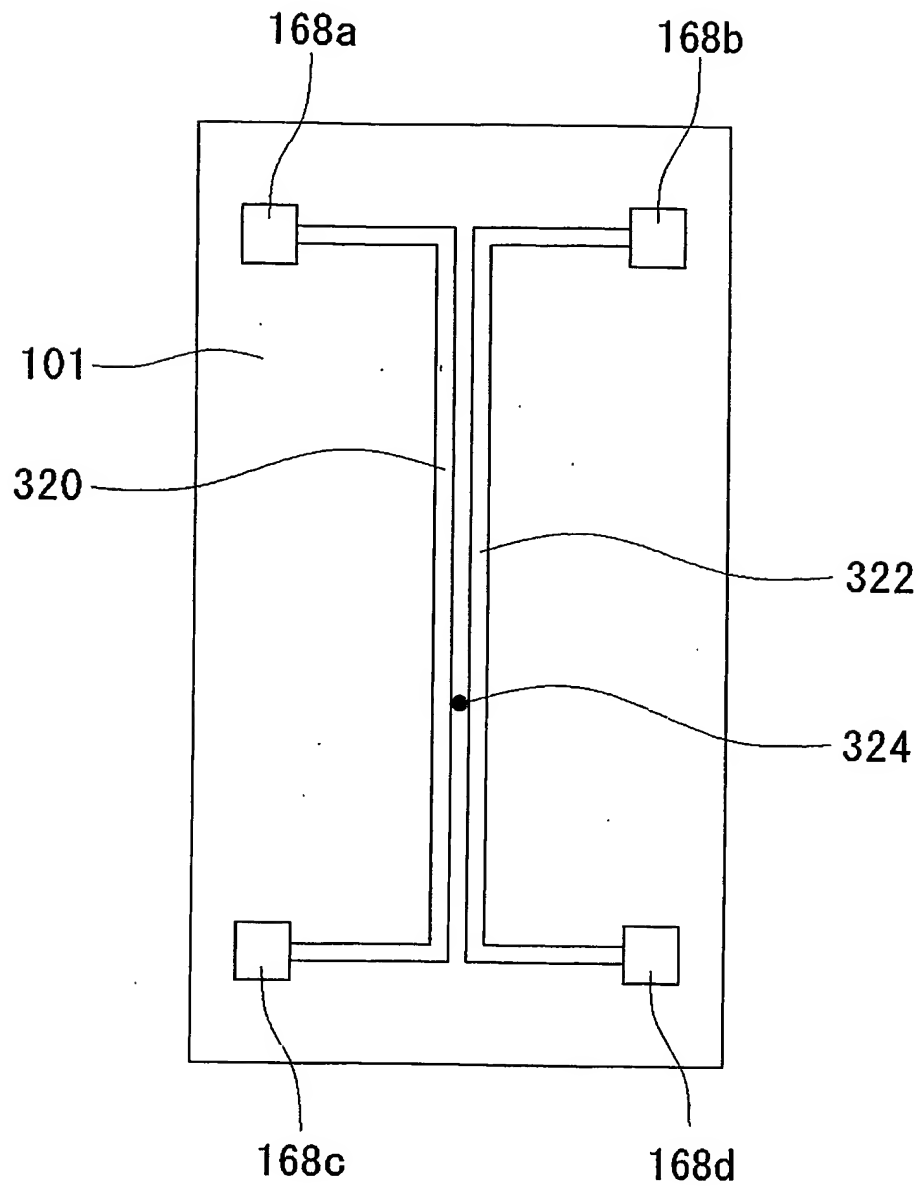
【図 20】



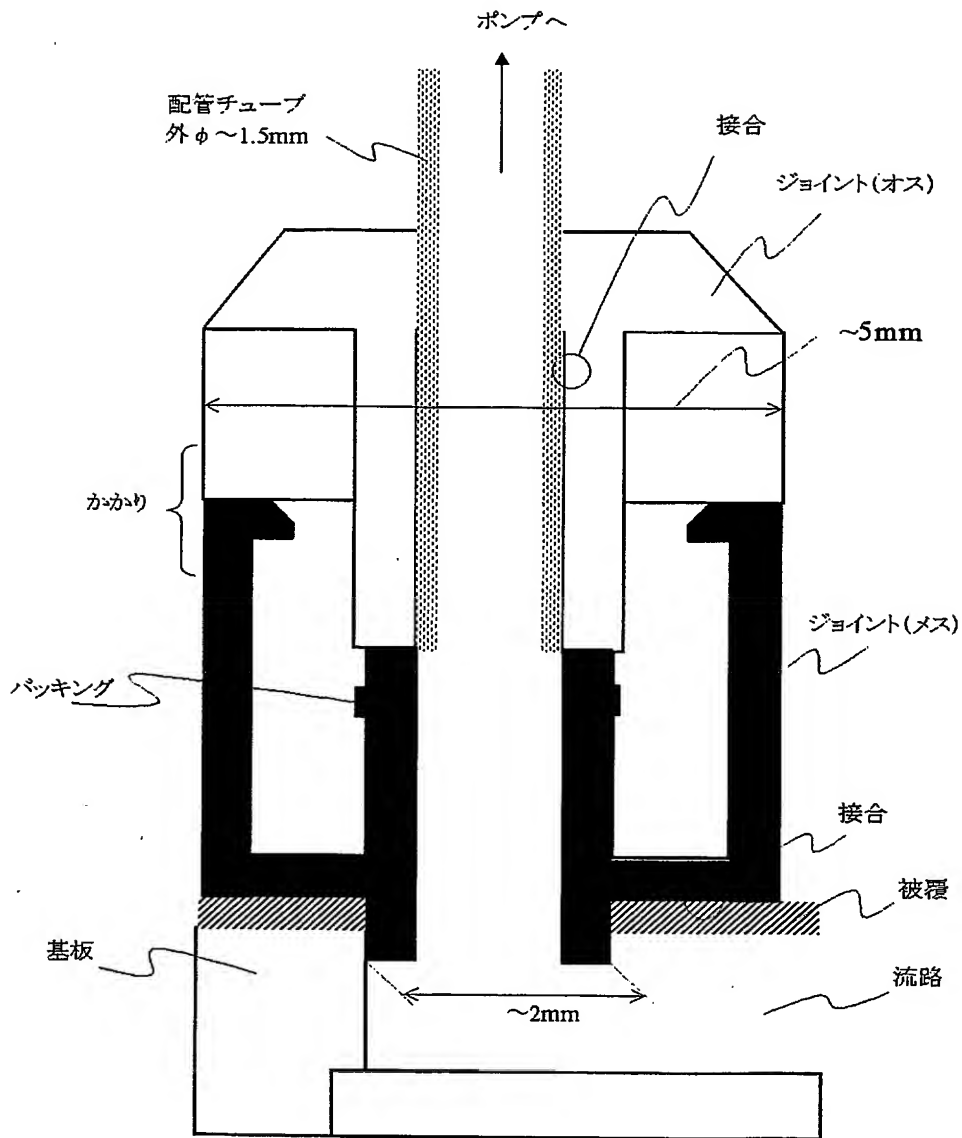
【図 21】



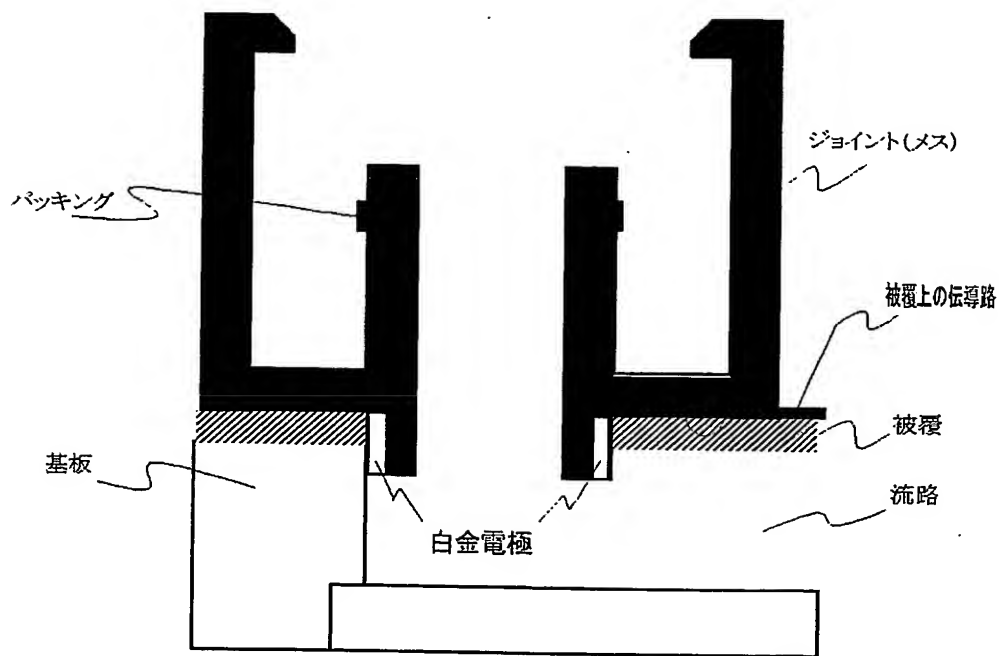
【図 22】



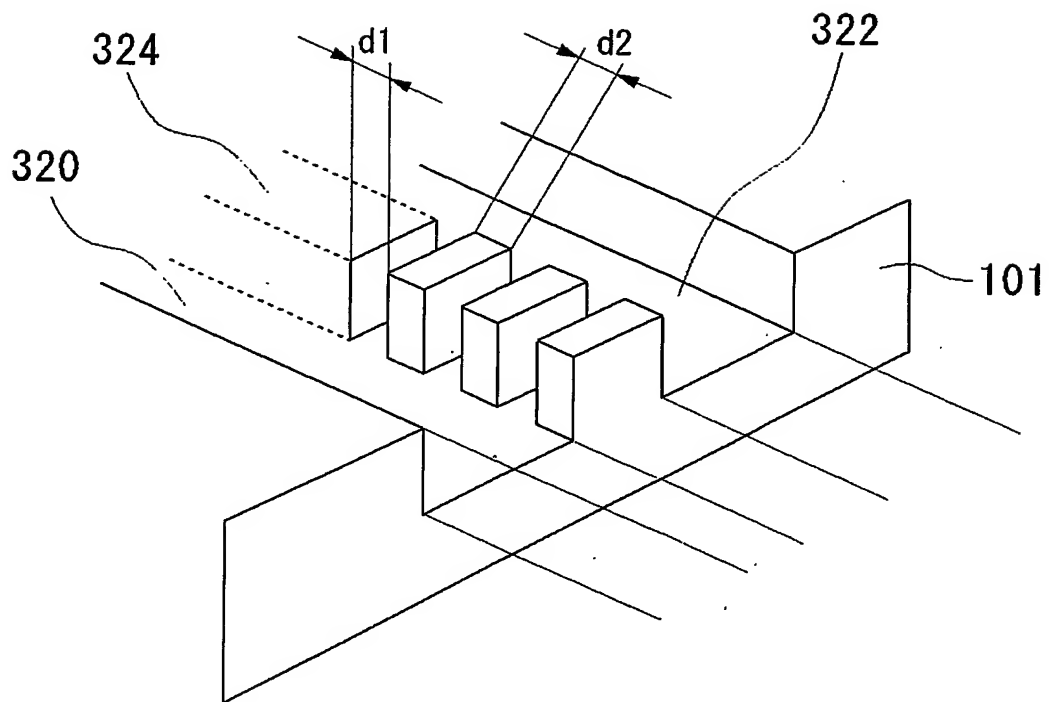
【図 23】



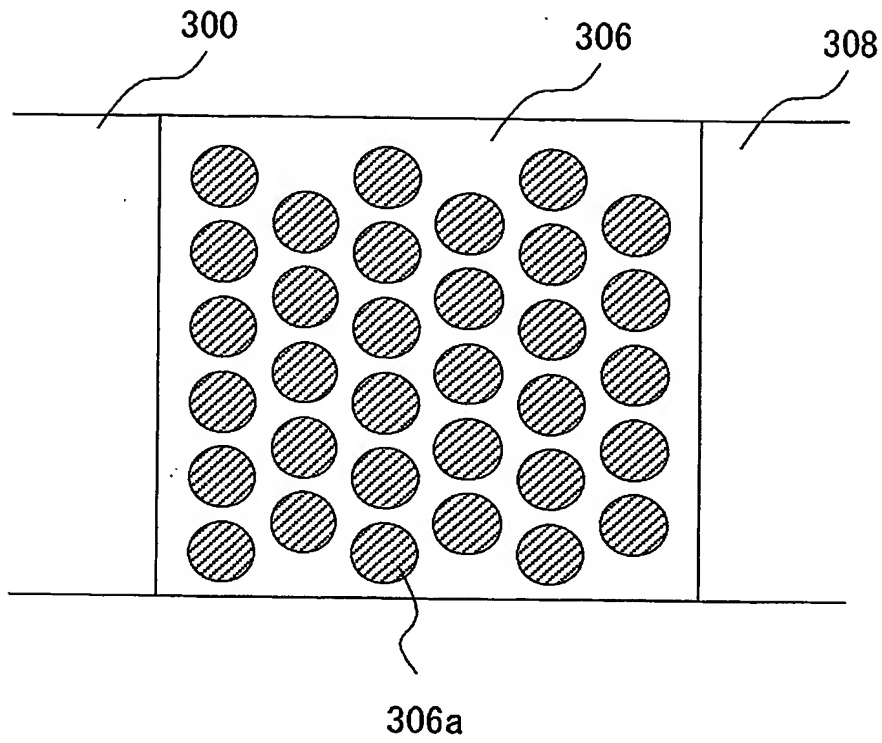
【図 24】



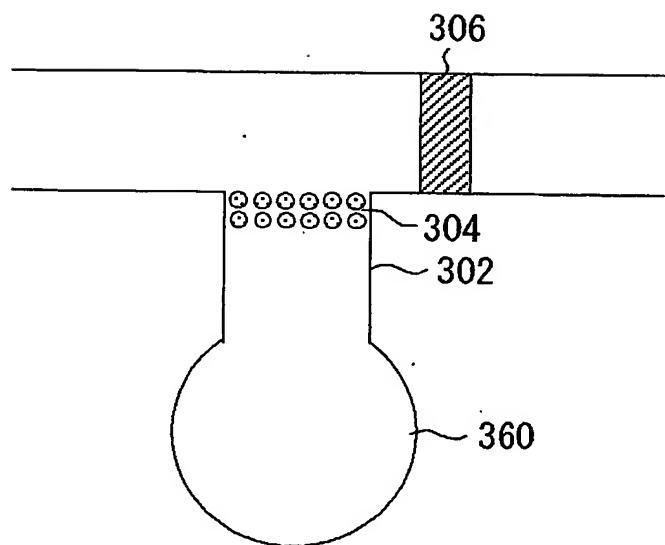
【図 25】



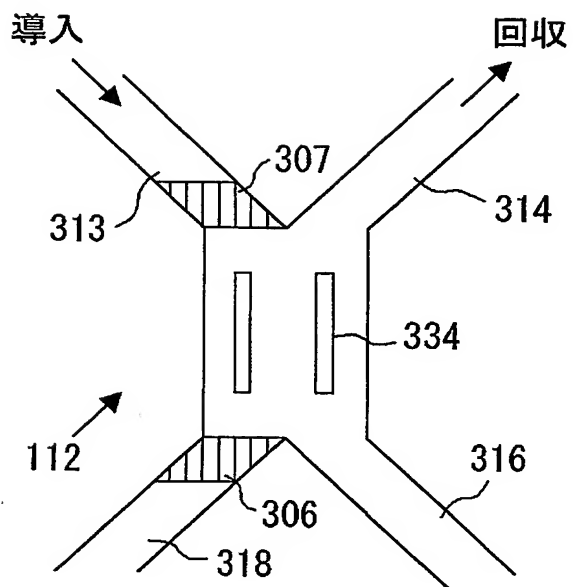
【図 26】



【図 27】

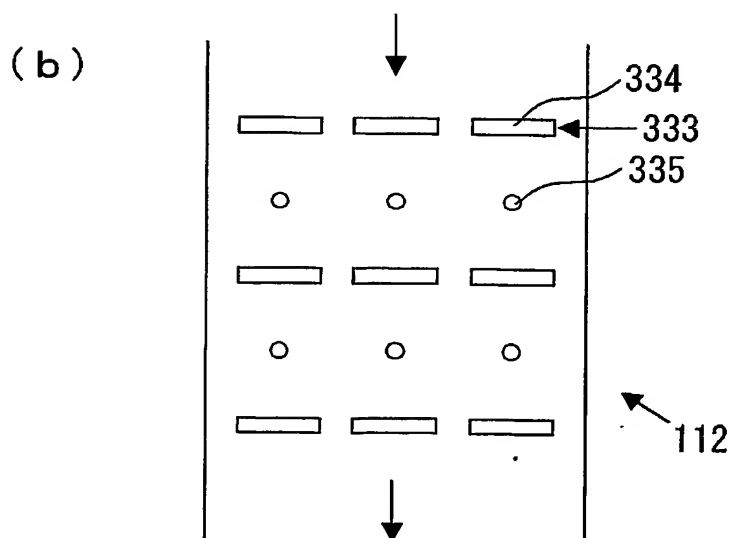
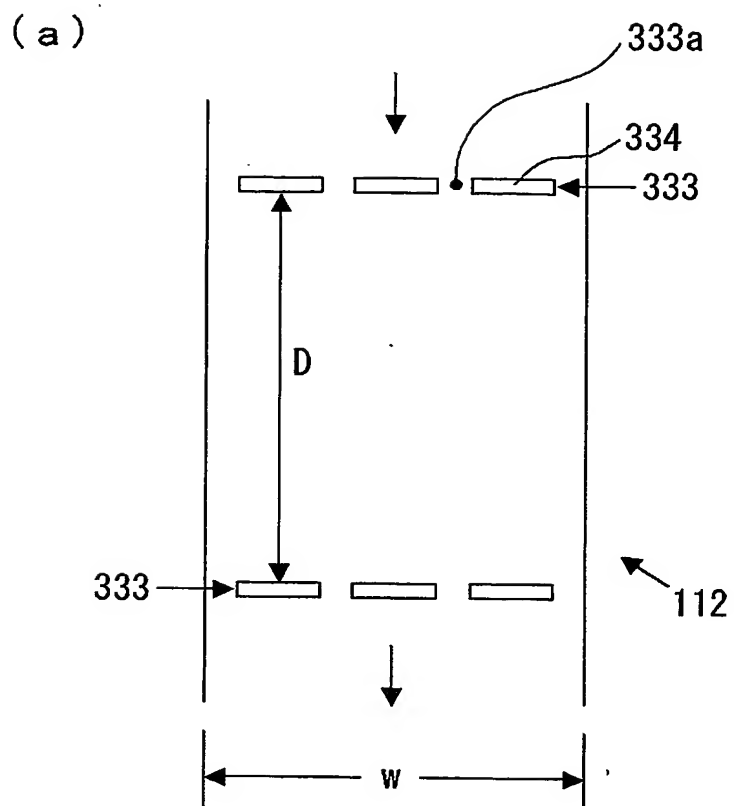


【図 28】



130

【図 29】



【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 試料中の特定成分を高濃度で回収するとともに溶媒置換も行う。

【解決手段】 分離装置 1 0 0 は、マイクロチップ上に設けられ、特定成分が流れる流路 1 1 2 を含む。流路 1 1 2 は、試料導入流路 3 0 0 と、試料導入流路 3 0 0 から分岐して形成された廬液排出流路 3 0 2 と試料回収部 3 0 8 とに分岐して形成され、廬液排出流路 3 0 2 の試料導入流路 3 0 0 からの入り口に特定成分の通過を阻止するフィルター 3 0 4 が設けられ、試料回収部 3 0 8 の試料導入流路 3 0 0 からの入り口に液体試料の進入を阻止するとともに一定以上の外力の付与により液体試料を通過させる堰き止め領域（疎水領域） 3 0 6 が設けられる。

【選択図】 図 1

特願 2002-349256

出願人履歴情報

識別番号

[000004237]

1. 変更年月日

1990年 8月29日

[変更理由]

新規登録

住 所

東京都港区芝五丁目7番1号

氏 名

日本電気株式会社

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.